

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922 N° 124

LE SYNDROME DE SCLÉROSE DES GLANDES DE LA FACE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 26 Avril 1922

PAR

Charles-Henri POMMEZ

Né à Bordeaux (Gironde), le 26 Novembre 1890.

Examineurs de la Thèse

{	MM. MOURE, professeur.....	Président.
	G. DUBREUIL, professeur...	Juges.
	GUYOT, agrégé.....	
	MURATET, agrégé.....	

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE FILS FRÈRES
48, Rue du Pas-Saint-Georges, 48

1922



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922 N° 124

LE SYNDROME DE SCLÉROSE DES GLANDES DE LA FACE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 26 Avril 1922

PAR

Charles-Henri POMMEZ

Né à Bordeaux (Gironde), le 26 Novembre 1890.



Examinateurs de la Thèse

{	MM. MOURE, professeur.....	} <i>Président.</i>	
	G. DUBREUIL, professeur...		} <i>Juges.</i>
	GUYOT, agrégé.....		
	MURATET, agrégé.....		

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

BORDEAUX

IMPRIMERIE SAMIE FILS FRÈRES

48, Rue du Pas-Saint-Georges, 48

1922

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANELONGUE, BADAL, JOLYET, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS

MM.	MM.		
Clinique interne.....	ARNOZAN.	Médecine expérimentale	FERRE.
	CASSAET.	Cliniq. ophtalmologique.	LAGRANGE.
Clinique externe.....	CHAVANNAZ.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	DENUCE.
	VILLAR.	Clinique gynécologique..	BEGOUIN.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CRUCHET.	Clinique médicale des maladies des enfants.	MOUSSOUS.
Cliniq. d'accouchements.	RIVIERE.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGES.
Anatomie pathologique et microscopie clinique...	SABRAZES.	Physique pharmaceutiq.	SIGALAS.
Anatomie	PICQUE	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques.	LE DANTEC.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	W. DUBREUILH.
Physiologie	ACHON.	Clinique des maladies des voies urinaires...	POUSSON.
Hygiène	AUCHE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Médecine légale et déontologie.....	VERGER.	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie	MOURE.
Physique biolog. et Cliniq. d'électric. médic.	BERGONIE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Chimie	CHELLE.	M. PRINCETEAU.	
Botanique et matière médicale	BEILLE.		
Pharmacie	DUPOUY.		
Zoologie et parasitolog.	MANDOUL.		

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatom. et embryologie.	N... N...		
Histologie	LACOSTE (chargé)	Médecine générale.....	{ DUPERIE. CREYX.
Physiologie	DELAUNAY.		{ MICHELEAU.
Parasitologie et sciences	R. SIGALAS (chargé)	Maladies mentales.....	{ PERRENS.
naturelles	N...	Médecine légale.....	{ LANDE. GUYOT.
Physiq. biolog. et médic.	RECHOU.		{ ROCHER.
Chimie biolog. et médic.	N...	Chirurgie générale.....	{ DUVERGEY. PAPIN.
Anatomie pathologique..	MURATET.		{ PERY.
	PETGES.	Obstétrique	{ FAUGERE.
Médecine générale.....	{ CARLES (J.).		{ TEULIERES.
	{ MAURIAC.	Ophtalmologie	{ LABAT.
	{ LEURET.	Pharmacie	{ N

CHARGÉS DE COURS

Cours de Clinique dentaire.....	MM.	CAVALIE.
Cours complémentaire de Thérapeutique et Pharmacologie....		CARLES.
Cours complémentaire de Médecine opératoire.....		VENOT.
Cours complémentaire d'Accouchements		PERY.
Cours complémentaire d'Ophtalmologie		CABANNES.
Cours complémentaire de Puériculture		ANDERODIAS.
Cours complémentaire de Climatologie et Hydrologie médicale		SELLIER.
Cours complémentaire de démonstrations et préparat. pharmac.		LABAT.
Cours complémentaire de chimie		RANGIER.
Cours complémentaire de Pathologie interne.....		MAURIAC.
Cours complémentaire de Pathologie externe.....		GUYOT.
Cours complémentaire de Vénérologie.....		PETGES.
Cours complémentaire d'orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes		ROCHER.
Cours complémentaire annexe de prothèse et rééducation professionnelle		GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MES FRERES
A MA BELLE-SŒUR

A MES PARENTS

A MES CAMARADES D'ETUDES
MORTS POUR LA FRANCE

A MES AMIS DE L'ASSOCIATION GENERALE
DES ETUDIANTS ET DU BORDEAUX-ETUDIANTS-CLUB

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES PORTMANN
CHEF DE CLINIQUE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE, DE BORDEAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse, avec tous nos remerciements pour
les précieux conseils et les bienveillants
encouragements qui nous ont permis de
mener à bonne fin notre modeste travail.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CASSAËT
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage de respectueuse affection pour
toutes les bontés qu'il n'a cessé de me
témoigner.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E.-J. MOURE

PROFESSEUR DE CLINIQUE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE A LA FACULTÉ

DE MÉDECINE DE BORDEAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

GRAND'CROIX DE L'ORDRE D'ISABELLE LA CATHOLIQUE

COMMANDEUR DE L'ORDRE D'ALPHONSE XIII

Permettez-moi de vous exprimer ma
profonde reconnaissance pour l'honneur
que vous m'avez fait en acceptant la
présidence de cette thèse.

Le Syndrome de Sclérose des Glandes de la Face

AVANT-PROPOS

Avant d'entrer dans l'étude de notre sujet, nous avons à remplir un devoir qui nous est particulièrement cher, celui d'adresser nos remerciements à nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux; ce faisant, nous avons la conscience de nous acquitter bien faiblement de l'immense dette de reconnaissance que nous avons contractée envers eux.

De tous nos Maîtres, nous gardons un souvenir qui, loin de s'effacer, se gravera encore davantage dans notre mémoire, en raison du témoignage constant d'amitié et d'intérêt qu'ils nous ont prodigué.

C'est avec une égale émotion et un respectueux attachement que nous évoquons ici le nom de celui qui fut notre premier Maître. Par l'indulgence et la bienveillance avec lesquelles il a su nous inculquer les premières notions de la médecine, M. le Professeur Cassaët a conquis notre admiration, notre reconnaissance et notre profond respect. Nous conserverons toujours de l'agréable atmosphère d'amitié de son service un souvenir d'inaltérable douceur.

C'est à M. le Professeur agrégé Venot que nous devons nos premières connaissances chirurgicales, que nous avons ensuite

complétées dans les services de MM. les Professeurs Bégouin et Villar; nous les prions de vouloir bien accepter nos vifs remerciements.

Nous avons ensuite passé une période fructueuse dans le service de M. le Professeur Pitres. Ineffaçable sera pour nous le souvenir de ses judicieux conseils et de son précieux enseignement : nous sommes heureux de lui adresser l'expression de nos sentiments les plus reconnaissants.

Pendant notre dernière année d'études, nous avons tâché de profiter de la grande expérience et du profond sens clinique du Maître éminent qui nous fait le grand honneur de présider cette thèse. Nous avons gardé de notre passage dans le service de M. le Professeur Moure un souvenir d'autant plus agréable qu'il possède le don merveilleux d'enseigner; nous lui devons une reconnaissance qui n'a d'égale que notre respectueuse affection.

Nous ne pourrions enfin nous empêcher de dire ici toute notre gratitude à M. le Docteur G. Portmann, qui nous a toujours témoigné de l'amitié et nous a souvent assisté de ses conseils éclairés. A chaque instant, nous avons eu recours à lui pendant la rédaction de ce travail et chaque fois nous avons été reçu avec la même cordiale bienveillance. Qu'il en soit remercié.



INTRODUCTION

Ayant eu l'occasion d'observer, au cours de nos études, dans le service de M. le Professeur Moure, un cas assez rare de sclérose avec suppression fonctionnelle de certaines glandes de la face, nous avons cru intéressant d'en faire un examen détaillé et approfondi. En effet, la particularité d'aspect et de topographie des lésions était d'autant plus digne d'être notée, que cette affection se rapprochait d'une maladie dont on avait beaucoup parlé dans les dernières années d'avant-guerre sous le nom de maladie de Mikulicz. *

C'est pour ces raisons que le Docteur Georges Portmann nous a incité à faire de cette étude l'objet de notre travail inaugural.

Une bibliographie aussi complète que possible, des observations anatomo-pathologiques précises, l'examen de cas personnels nous ont permis d'avoir sur la question une vue d'ensemble et quelques idées générales que nous apportons comme une bien modeste contribution dans l'étude de cette affection glandulaire.

Après un historique remontant à la première description de v. Mikulicz, nous avons envisagé la symptomatologie et le diagnostic clinique; l'aide du laboratoire, qui est le complément indispensable de toute étude médicale moderne, nous a paru absolument nécessaire dans le cas actuel; aussi, avons-nous consacré à l'examen anatomo-pathologique un chapitre auquel nous avons apporté une attention particulière.

A propos de l'étiologie et de la pathogénie, bien obscures malheureusement, nous avons exposé impartialement les théories des différents auteurs en nous permettant ensuite d'exprimer une

opinion personnelle.

Enfin, après un court aperçu sur le pronostic et l'exposé de nos observations, nous avons terminé ce travail par l'énumération des différents traitements employés avec plus ou moins de succès pour guérir le syndrome désigné sous le nom de sclérose des glandes de la face.



HISTORIQUE

Le 23 janvier 1888, von Mikulicz présentait au « Verein für Wissenschaftliche Heilkunde zu Kœnigsberg », un homme atteint de tumeurs multiples intéressant les glandes lacrymales et les glandes salivaires. L'histoire de ce malade est résumée dans lignes suivantes. Cet homme, âgé de quarante-deux ans, sans antécédents personnels et héréditaires, a remarqué depuis sept ans, un gonflement progressif de ses glandes lacrymales. Ce gonflement ne s'accompagne d'aucune douleur particulière : il éprouve seulement une certaine gêne lorsqu'il veut lever les paupières. Puis le malade constata ensuite un gonflement de ses glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales. L'état général était satisfaisant. L'examen du sang ne révéla rien d'anormal. Le foie, la rate, les reins étaient normaux. Pas de ganglions lymphatiques. La température, le pouls, n'offraient rien de particulier. v. Mikulicz pratiqua une extirpation partielle des glandes lacrymales; deux mois après, l'hypertrophie des glandes lacrymales avait atteint de nouveau son degré primitif.

Espérant amener une disparition de ces tumeurs en excitant leur sécrétion, v. Mikulicz fit, pendant dix-huit jours, une série d'injections de pilocarpine, mais sans aucun succès. Il pratiqua alors une extirpation totale des glandes lacrymales et des glandes sous-maxillaires. Les glandes parotides augmentèrent de volume. Trois mois après, le malade mourut d'une péritonite aiguë en l'espace de neuf jours. Pendant cette maladie, v. Mikulicz remarqua que ses glandes parotides et sublinguales dimi-

nuèrent progressivement au point de disparaître presque complètement.

La Société enregistra ce cas et v. Mikulicz en ajourna la publication détaillée jusqu'au jour où il aurait l'occasion d'en observer de semblables qui lui permettraient d'en préciser la cause.

Sur ces entrefaites, Haltenhoff, puis Fuchs, publièrent des cas analogues.

Haltenhoff lut à la Société médicale de Genève, le 3 juillet 1889, un mémoire intitulé « Hyperplasie lymphatique des glandes lacrymales et salivaires », dans lequel il relate l'observation d'une petite fille âgée de douze ans et demi, présentant depuis quatre mois un gonflement particulier des paupières supérieures accompagné d'une tuméfaction devant les oreilles et sous les maxillaires. L'apparition de ces tumeurs s'est produite sans cause, sans aucune indisposition ni mouvement fébrile, d'abord à l'œil droit, puis à l'œil gauche et ensuite aux autres endroits. Par ailleurs, il s'agit d'une enfant bien développée, dont l'état général est bon. Sa physionomie est modifiée par un gonflement des paupières supérieures de forme insolite, consistant en une vossure de leur moitié externe, absolument symétrique des deux côtés. La concavité normale du bord palpébral est transformée en une S majuscule. Cette déformation ne s'accompagne ni de rougeur, ni d'œdème, ni de varicosités; elle est due à une tumeur sous-palpébrale immobile, non adhérente à la peau, assez dure au toucher, de surface uniforme et tout à fait indolente, qui s'étend jusque sous le rebord orbitaire et dont le maximum d'élévation se trouve à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen du voile cutané, un peu en dehors du milieu de sa longueur. Le siège de ces tumeurs est donc celui des glandes lacrymales. En renversant les paupières, on voit saillir au-dessus du bord convexe du tarse une tumeur régulière, rougeâtre, un peu mamelonnée, qui soulève la muqueuse dans la portion externe du cul-de-sac oculo-palpébral. La muqueuse est parfaitement saine; les globes oculaires ne sont pas déplacés par ces tumeurs; leurs mouvements sont libres. Il existe aussi une tuméfaction symétri-

que des glandes parotides qui donnent à l'enfant le facies caractéristique des oreillons. La tumeur, lisse, indolente à la pression, et d'une consistance presque ligneuse, embrasse la glande dans sa totalité. Les glandes sous-maxillaires sont aussi transformées en deux tumeurs symétriques à mêmes caractères que celles des parotides. Pas d'augmentation appréciable des glandes sublinguales. Quant aux ganglions lymphatiques des différentes régions du cou et de la nuque, sus et sous-claviculaires, axillaires et inguinales, ils ne sont nullement tuméfiés. Pas de traces d'adénites antérieures. Le cœur, les poumons et les organes abdominaux sont normaux. La fillette ne se plaint de rien. Aucun stigmate d'hérédo-syphilis. Amygdales un peu grosses, tuméfiées. La sécrétion de la salive et des larmes n'est pas augmentée. Le sang est normal.

Fuchs, en 1891, relate le cas d'un homme de 61 ans qui vint le consulter en mars 1890 parce que, depuis cinq mois, ses paupières étaient le siège d'un gonflement. Le gonflement était occasionné par des tumeurs de la partie externe et supérieure de l'orbite, constituées par les glandes lacrymales augmentées de volume. Outre la tuméfaction des deux glandes lacrymales, on notait des deux côtés, une hypertrophie des parotides se manifestant par une tumeur aplatie, bosselée, de trois à quatre centimètres de diamètre, s'étendant en arrière et soulevant le lobule de l'oreille. Ces tumeurs ne présentaient aucun signe d'inflammation, étaient mobiles et indolores à la pression. Les autres glandes salivaires étaient intactes. Il n'y avait nulle part de ganglions. Le cœur, les poumons, le foie, la rate étaient normaux. L'examen du sang ne décelait rien de particulier. Enfin, un examen approfondi du malade ne donnait que des résultats négatifs; il n'y avait aucune trace de tuberculose ou de syphilis.

Aussi, en 1892, v. Mikulicz consacre-t-il une étude spéciale à cette affection, l'érige en entité morbide distincte des affections connues jusqu'ici, entité morbide caractérisée par une hypertrophie symétrique, à évolution chronique, des glandes lacrymales primitivement et des glandes salivaires secondairement. En ce qui concerne la cause de cette hypertrophie, il la place dans une in-

fection chronique propagée par la voie muqueuse:

A vrai dire, on avait bien décrit avant v. Mikulicz des hypertrophies des glandes lacrymales, mais cette hypertrophie était en général limitée à un seul côté. Cependant Arnold et Becker, en 1872, avaient publié un cas de tuméfaction symétrique des glandes lacrymales; après eux, H. Power en 1886, relate l'histoire d'un jeune homme chez qui les glandes lacrymales étaient tuméfiées; la glande gauche fut extirpée; l'examen histologique révéla une hypertrophie du tissu conjonctif interacineux. Frost, la même année, communique un cas de tuméfaction chronique des glandes lacrymales.

Dans toutes ces observations, il n'est nullement fait mention d'un gonflement concomitant des glandes salivaires. C'est v. Mikulicz qui, le premier, traça le tableau clinique dont la particularité la plus frappante réside dans l'hypertrophie simultanée des glandes lacrymales et des glandes salivaires.

Depuis le mémoire de v. Mikulicz, un grand nombre d'auteurs ont publié des cas semblables.

De Wecker et Masselon, en 1892, rapportent le cas d'un jeune soldat, réformé pour un sarcome des glandes parotides et des glandes lacrymales, présentant les manifestations caractéristiques de la maladie décrite par v. Mikulicz. Puis, en 1893, Debierre en France, Snell en Angleterre, publient chacun une observation de la maladie de Mikulicz.

En 1896, Tietze observe un malade chez lequel l'affection a débuté par un gonflement des glandes sous-maxillaires, puis s'est complétée plus tard par une hypertrophie des glandes lacrymales.

En 1897, Kümmel fait paraître un travail résumant tous les cas connus. Sur vingt-et-un cas rapportés, dont six lui sont personnels, il faut en rejeter quelques-uns qui relèvent de la leucémie ou de la lymphadénie; de plus, sur les six cas personnels, quatre présentent une hypertrophie limitée aux seules glandes salivaires. S'appuyant sur l'examen microscopique, l'évolution de la maladie, l'âge auquel elle se manifeste habituellement, il conclut à une infection chronique. Cheinisse, en 1908, fit la critique des quatre observations personnelles de Kümmel; pour

lui il ne saurait y avoir aucun doute; il ne s'agit pas de l'affection décrite par v. Mikulicz, affection dont un des caractères essentiels réside dans l'hypertrophie des glandes lacrymales.

Marcusé, en 1903, cite un cas de maladie de Mikulicz s'accompagnant de sécheresse de la bouche; il incrimine une affection chronique comparable à l'orchite ourlienne chronique.

En 1904, Sneguireff étudie les affections bilatérales et simultanées des glandes lacrymales et salivaires. Il élimine les oreillons qui relèvent d'un processus aigu, la leucémie, la pseudo-leucémie où le processus lacrymal et salivaire dépend d'un processus général et admet que les autres cas relèvent d'une étiologie si différente (tuberculose, syphilis, infection chronique) qu'il convient d'admettre l'existence d'un syndrome et non d'une maladie de Mikulicz.

Wallenfang, en 1904, émet l'opinion que, la leucémie exclue, il existe une série ininterrompue entre les tumeurs isolées des glandes lacrymales et salivaires et la pseudo-leucémie généralisée.

En 1905, Van Duysé dans ses recherches sur la pathogénie de cette affection, arrive à la même conclusion.

La même année, Ranzi présente à la Société de médecine de Vienne une femme présentant une forme fruste de la maladie de Mikulicz avec hypertrophie des seules glandes parotides : les glandes lacrymales et les autres glandes salivaires étaient indemnes; en outre, la malade accusait un trouble fonctionnel important; l'absence presque totale de sécrétion salivaire occasionnait un état très pénible de sécheresse de la bouche et du pharynx.

En 1907, Senator présente à la Société de Berlin, une fillette de six ans atteinte de leucémie et présentant un syndrome de Mikulicz.

Napp, la même année, incrimine la tuberculose, et Gütman est le premier à attribuer à la maladie de Mikulicz une origine syphilitique.

Le 24 janvier 1908, de Jong et Henri Joseph présentent à la Société médicale des hôpitaux de Paris, un jeune garçon de

quinze ans, atteint d'hypertrophie des glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales, complétée plus tard par une hypertrophie des glandes lacrymales; le malade, en outre, possède un corps thyroïde un peu hypertrophié, un peu induré et présente les signes les plus nets d'infantilisme. Il s'agit donc, en résumé, d'un syndrome de Mikulicz chez un infantile. « Nous n'osons supposer, disent-ils, que l'hypertrophie scléreuse des glandes salivaires et lacrymales soit suffisante pour expliquer l'infantilisme de notre malade; peut-être le corps thyroïde présente-t-il un certain degré de sclérose analogue à celle des glandes salivaires et lacrymales et notre cas rentre-t-il dans les infantilismes par lésions multiglandulaires. » Apert rapproche ce cas d'un autre qu'il a publié en 1904, où un insuffisant thyroïdien présentait de l'hypertrophie parotidienne et développe l'idée que cette hypertrophie pourrait provenir d'un trouble glandulaire.

En 1911, Gougerot rapporte l'histoire d'une malade offrant les symptômes d'une maladie de Mikulicz avec coexistence d'hypovarie, d'hypothyroïdie et d'hypoépinéphrie.

Berthon communique deux cas de maladie de Mikulicz : l'un concerne un homme de vingt-neuf ans atteint d'hypertrophie des glandes salivaires avec coexistence d'hypothyroïdie et d'insuffisance génitale; l'autre, une femme de quarante-huit ans, aux parotides hypertrophiées, dont l'histoire révèle une insuffisance génitale manifeste.

D'après ces auteurs, certains cas de maladie de Mikulicz s'expliqueraient par une hypertrophie compensatrice des glandes salivaires et lacrymales consécutive à l'hypofonctionnement des autres glandes : thyroïde, surrénales, ovaires, testicules. Ces « maladies de Mikulicz » ne seraient qu'une variété de syndromes pluriglandulaires.

Frenkel (de Toulouse) étudiant en 1908, dans la *Province médicale* et l'*Ophthalmologie provinciale* ce syndrome, arrive à la conclusion suivante : Il y a lieu d'admettre à côté du syndrome de Mikulicz pathologique consistant en l'hypertrophie symétrique des glandes lacrymales et salivaires, l'existence d'un syndrome analogue physiologique qui porte exclusivement sur les glandes

salivaires des deux côtés; la fréquence de ce syndrome physiologique peut être évaluée à presque un pour cent. Frenkel cite de nombreux exemples à l'appui de son assertion; les sujets sont normaux, ne présentent aucune affection aiguë ou chronique de nature à expliquer cette hypertrophie des glandes salivaires. Pour lui, la prétendue maladie de Mikulicz n'est, dans la majorité des cas, qu'une combinaison du syndrome physiologique de l'hypertrophie salivaire avec une inflammation chronique des glandes lacrymales.

En 1909, Souques et Chéné présentent à la Société médicale des hôpitaux de Paris, un malade âgé de quatre-vingt-cinq ans, atteint d'hypertrophie des glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales, depuis sa naissance (?). Ils pensent qu'il s'agit ici d'une forme atypique, *de la forme salivaire* de la maladie décrite par Mikulicz. Il y aurait donc, d'après eux, deux formes incomplètes; la première, la *forme lacrymale*, où l'hypertrophie est limitée aux glandes lacrymales, forme admise par v. Mikulicz lui-même qui citait en exemple les cas de Power, d'Arnold et Becker; la seconde, la *forme salivaire* dont Kümmel, en 1897, dans sa revue générale, rapportait quatre cas personnels.

Dans sa thèse, Saussol en 1909, fait sienne cette théorie et publie une observation nouvelle.

En 1910, Gouget relate de même un cas de forme incomplète de maladie de Mikulicz où l'hypertrophie siégeait dans les glandes parotides et sous-maxillaires.

Ainsi donc se désagrège peu à peu le cadre clinique primitif de la maladie de Mikulicz. Après Jayle, Tietze, Kümmel, une foule d'auteurs tels que Ranzi, Haas et Joseph, de Jong et Joseph, Külbs, Souques et Chéné, Gouget, Cutler admettent comme faisant partie de la maladie de Mikulicz la seule hypertrophie des glandes salivaires.

Fleischer publie en 1910 un mémoire dans lequel il étudie les rapports entre la tuberculose, la pseudo-leucémie et la maladie de Mikulicz.

Séjournet, observant un cas complet de l'affection, fait sienne l'opinion de v. Mikulicz et pense qu'il s'agit d'une infection chro-

nique indéterminée.

Igersheimer et W. Pollot la même année, divisent les observations parues jusqu'à cette date en trois groupes distincts :

1° Hyperplasie du tissu lymphoïde sans base étiologique (cas d'Arnold et Becker).

2° Cas où l'on doit envisager à l'origine la tuberculose (Plitt, Kraisheimer, Fleischer, Napp).

3° Cas où l'on doit soupçonner une origine syphilitique (Goldzieher, Gütman).

En 1911, Fontoymont décrit une maladie nouvelle, « le mangy », particulière à l'île de Madagascar et qui se rapprocherait du syndrome physiologique de Frenkel.

En 1912, Léri et Gütman retrouvent la même affection en Algérie.

La même année, Sicard et Leblanc publient un cas de maladie de Mikulicz incomplète où l'hypertrophie glandulaire était limitée aux glandes parotides et aux glandes sous-maxillaires avec suppression ou du moins très grande diminution de la sécrétion salivaire, seul symptôme d'ailleurs très pénible dont se plaignait le malade. Des injections de pilocarpine n'eurent sur les sécrétions glandulaires qu'un effet minime; l'examen du liquide parotidien ne décéla aucune modification cellulaire.

Tacke observe un cas de maladie de Mikulicz localisé aux glandes lacrymales et aux glandes parotides qui, d'après lui, aurait son origine dans une infection gonococcique généralisée par la voie sanguine.

Aubineau relate les bons effets de la radio et de la radiumthérapie.

v. Hase, la même année, rapporte l'observation d'une femme de trente-huit ans présentant une hypertrophie des glandes parotides et sous-maxillaires. Les glandes lacrymales et sublinguales, les glandes de Nünn-Blandin ne sont pas décelables. Comme signes fonctionnels, il note la suppression complète de la salive entraînant une sécheresse absolue de la bouche et du pharynx, une diminution très grande des larmes, une sécheresse particulière des oreilles, s'accompagnant d'une production très faible de

cérumen.

Depuis Gütman qui, en 1907, attribua à la syphilis une part prépondérante dans l'origine du syndrome de Mikulicz, nombreux sont les auteurs qui, dans leurs communications ont soutenu une opinion semblable.

Les cas de parotide syphilitique étaient connus depuis longtemps. Lang, en 1884, publie trois observations, mais dans les trois cas l'affection n'est localisée qu'à une seule glande. Kaposi en 1891 guérit par le traitement mercuriel des tumeurs des glandes parotides et sublinguales chez de vieux syphilitiques.

De Lapersonne, en 1902, avait même publié l'observation d'un malade atteint d'hypertrophie des glandes lacrymales, salivaires, mammaires, testiculaires avec iritis bilatéral qui guérit par le traitement spécifique. Après lui, Symmer en 1903, Gilles en 1906, Heller, Vechse, Küttner avaient signalé des cas de parotidite et d'infiltration gommeuse des parotides et des sous-maxillaires. Mais il faut signaler que, contrairement à la maladie décrite par v. Mikulicz, l'on ne trouve ici qu'une parotide atteinte ou bien une parotide et une sous-maxillaire ou encore une parotide et une sublinguale. Les cas où le syndrome de Mikulicz est au complet sont fort rares. Signalons, outre le cas de Gütman, l'observation rapportée par Vennin et Worms en 1914, d'un soldat atteint de syphilis et présentant une hypertrophie symétrique des glandes lacrymales, parotides, sous-maxillaires et sublinguales que le traitement hydrargyrique fit rétrocéder lentement.

Theodoresco en 1914, Lemierre, de Massary et L. Tockmann en 1919, publient des cas de syndrome de Mikulicz limité aux glandes parotides chez des sujets atteints de syphilis.

Après eux, et s'appuyant sur les observations de ces divers auteurs, Moscovici soutient que le syndrome de Mikulicz n'est qu'une localisation de la syphilis, soit sur les glandes lacrymales, soit sur les glandes salivaires, soit sur les deux à la fois.

En 1920, Georges Portmann présente à la Société de médecine de Bordeaux une jeune fille âgée de dix-neuf ans présentant une hypertrophie des glandes parotides et, en outre, une atrophie des glandes lacrymales et des sublinguales. Les symptômes fonc-

tionnels très marqués consistent en une sécheresse intense de la bouche forçant la malade à boire continuellement au cours de son alimentation, et en l'absence de larmes ayant entraîné de la sécheresse des paupières et un peu de blepharite.

La même année, Portmann rapporte l'observation d'une femme âgée de cinquante-huit ans, venue le consulter pour sécheresse de la bouche et des fosses nasales. A l'examen il note une tuméfaction bilatérale au niveau des régions parotidiennes, une atrophie très marquée des glandes sous-maxillaires et sublinguales, lacrymales et nasales. La sécheresse des paupières due à l'absence de larmes, la sécheresse des fosses nasales (la malade ne mouche jamais), la sécheresse de la bouche, constituent un ensemble de troubles fonctionnels très pénibles et très gênants. L'état général est excellent.

En 1921, Pène et Lamarque observent chez une femme âgée de soixante-sept ans une absence totale de sécrétion salivaire due à l'atrophie de toutes les glandes salivaires. La maladie avait débuté par une poussée aiguë au niveau des régions parotidiennes.

Les observations de G. Portmann, de Pène et Lamarque sont publiées plus loin in-extenso.



SYMPTOMATOLOGIE

L'affection décrite par v. Mikulicz dans son mémoire présente les caractères cliniques suivants :

D'après lui, le plus généralement, l'affection se rencontre chez des sujets âgés de vingt à trente ans; cependant il ne s'agit pas là d'une règle absolue et les différents cas rapportés par les auteurs nous montrent qu'elle peut se rencontrer indistinctement à des âges très divers.

Localisation.

Cette affection se localise aux organes sécréteurs de la salive et des larmes; elle est caractérisée par une hypertrophie chronique, symétrique et simultanée des glandes lacrymales et salivaires, qui évolue sans cause apparente et qui ne s'accompagne d'aucun trouble organique.

Début.

Elle débute par une tuméfaction des paupières dans leur partie supéro-externe; la localisation lacrymale est, d'après v. Mikulicz, un des caractères essentiels de l'affection. Cette tuméfaction augmente progressivement, finit par gêner le malade qui, ne pouvant plus ouvrir facilement les paupières, va consulter le plus souvent un oculiste. Elle donne au visage une allure tout à fait particulière. La fente palpébrale est rétrécie plus ou moins fortement suivant le degré d'hypertrophie de la glande; la conca-

tivité normale du bord palpébral est transformée en une ligne à double courbure qui rappelle la forme d'une S majuscule. Cette déformation ne s'accompagne ni de rougeur, ni d'œdème, ni de varicosités. A la palpation, on constate l'existence d'une tumeur sous-palpébrale, finement lobulée, régulièrement arrondie, indolente, généralement dure, non adhérente à la peau et aux plans profonds, qui s'étend jusque sous le rebord orbitaire et dont le maximum d'élévation se trouve ordinairement à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen du voile cutané, un peu en dehors du milieu de sa longueur. Le siège de ces tumeurs est donc celui des glandes lacrymales; les portions palpébrales et orbitaires des glandes lacrymales peuvent être atteintes isolément ou séparément. Ces tumeurs atteignent le volume d'une amande. En éversant les paupières supérieures leur masse devient plus saillante; au-dessus du bord convexe du tarse, on voit se dessiner une tumeur régulière, rougeâtre, un peu mamelonnée qui soulève la muqueuse dans la portion externe du cul-de-sac oculo-palpébral.

On ne constate aucune modification dans les fonctions de l'œil, aucune paralysie des muscles de l'œil. En général la conjonctive est indemne; cependant des cas de conjonctivite ont été signalés par plusieurs auteurs; ils sont probablement causés par une diminution marquée de la sécrétion lacrymale qui existe parfois. En résumé, les fonctions de l'œil ne subissent aucune atteinte, sauf une gêne de la vision causée par le rétrécissement de la fente palpébrale en rapport direct avec le degré d'hypertrophie des glandes lacrymales.

Nous avons dit que l'affection débute par une hypertrophie des glandes lacrymales : quelques cas cependant font exception à cette règle. Les régions parotidiennes et sous-maxillaires se tuméfient les premières et c'est pour cette déformation que le malade va consulter un médecin. C'est ainsi que Tietze rapporte le cas d'un malade qui, à vingt-neuf ans, présentait une hypertrophie de ses glandes parotides qui se compléta quatre années plus tard par une tuméfaction bilatérale du tiers externe des deux paupières dont la lente progression finit par gêner l'écartement de la fente palpébrale. De même de Jong et Joseph obser-

vèrent un exemple du début salivaire chez un adolescent de quinze ans; un an et demi après le début de la tuméfaction des glandes parotides, se développa chez leur malade une hypertrophie des plus nettes avec induration scléreuse des glandes lacrymales des deux côtés.

Quel que soit le début, les glandes lacrymales et salivaires s'hypertrophient presque simultanément et à la période d'état la physionomie du malade présente un aspect tellement particulier qu'on ne peut l'oublier lorsqu'on l'a vue une fois. Les yeux sont presque fermés; les parotides occasionnent peu à peu un gonflement caractéristique de la face rappelant l'aspect que donnent les oreillons; enfin la figure agrandie par la tuméfaction des deux régions sous-maxillaires, fait penser à une tête de batracien. Les glandes sous-maxillaires, visibles dans la position normale, apparaissent mieux lorsque la tête est en extension; ainsi que le fait remarquer Frenkel, « elles sont ectopiées et le déplacement se fait aussi bien de la profondeur vers la surface que dans le sens de l'abaissement et du rapprochement du larynx. La peau, de coloration normale, est lisse, tendue, sans plis.

Inspection.

Si l'on fait ouvrir la bouche du malade, on constate une hypertrophie variable des glandes sublinguales qui font saillie sur le plancher de la bouche et parfois aussi des glandes palatines (Mikulicz, Tietze, Kümmel), des glandes de Nühn-Blandin et même des glandules salivaires des lèvres.

Palpation.

La palpation permet de déterminer quelques caractères importants de ces tumeurs. Elles sont d'abord tout à fait indolores, de consistance plus ou moins dure, le plus souvent dure, quelquefois molles, mais jamais fluctuantes, lobulées, régulières, non adhérentes à la peau, mobiles sur les plans profonds, car la capsule n'est jamais envahie. L'hypertrophie ne dépasse guère le double du volume normal; elle peut atteindre le volume d'un œuf de poule, d'une mandarine pour les glandes

parotides; celui d'un œuf de pigeon, d'une petite noix pour les glandes sous-maxillaires. En palpant les glandes sublinguales entre l'index introduit dans la bouche et le pouce appliqué sur la région sus-hyoïdienne médiane, on constate qu'elles sont deux à trois fois plus grosses qu'à l'état normal. De chaque côté du frein de la langue, on sent les glandes de Nühn-Blandin, grosses comme un petit pois, qui soulèvent légèrement la muqueuse linguale.

Les limites des tumeurs sont nettes et observent la forme de l'organe envahi. La peau et la muqueuse conservent leur aspect normal et leur mobilité. La tuméfaction peut enfin être plus développée d'un côté que de l'autre; il y a alors asymétrie.

Troubles fonctionnels.

Comme troubles fonctionnels l'on note une certaine gêne mécanique de la mastication en rapport avec le volume de l'hypertrophie glandulaire.

De nombreux auteurs (Hirsch, Külbs, Snell, Marcuse, Ranzi, Sicard et Leblanc, v. Hase) ont en outre observé un état, très pénible pour les malades, de sécheresse de la bouche et du pharynx due à la très grande diminution et quelquefois à l'abolition complète de la sécrétion salivaire. Dans d'autres cas, au contraire, on note une salivation exagérée (Wallenfang, Fleischer, Schoenborn et Beck, Séjournet). L'examen chimique de la salive a été pratiqué deux fois. Schoenborn et Beck ont signalé l'absence de sulfocyanure de potassium qui, d'après les recherches de Meyer et Leared, ne manque jamais dans la salive normale. Chez le malade de Séjournet, le pouvoir saccharifiant de la salive globale était le double de la normale (1,20 % au lieu de 0,60 %).

État général.

L'état général est tout à fait satisfaisant; il n'y a pas de signes généraux; pas de douleurs, jamais de fièvre; les cas où l'on a signalé de la fièvre (Gallasch, Sneguireff, Haackel, v. Brunn), appartiennent à la leucémie ou à la pseudo-leucémie. Les autres organes sont normaux : le cœur, les poumons,

le foie, la rate ne présentent aucun signe d'altération. Il n'y a pas d'adénopathies ganglionnaires. Enfin, caractère très important, l'examen du sang, toutes les fois qu'il a été pratiqué, n'a rien révélé de particulier; la formule leucocytaire du sang est normale.

« L'intégrité du milieu sanguin et du système lymphatique présente une importance capitale au point de vue de l'identité de l'affection qui nous préoccupe, car c'est précisément un caractère qui nous permet d'affirmer l'autonomie de la maladie de Mikulicz et de la séparer d'avec les cas de tuméfaction leucémique des glandes lacrymales et salivaires associées à des adénopathies ganglionnaires. » (Cheinisse).

Les urines sont normales.

Évolution.

Enfin un des caractères essentiels de la maladie décrite par v. Mikulicz réside dans l'évolution chronique des lésions qui mettent des mois, des années à se développer. Ces tumeurs glandulaires s'accroissent si lentement que la plupart du temps les malades ne peuvent préciser la date de leur apparition. Une fois arrivées à leur période d'état, elles restent stationnaires. La régression spontanée, très rare, a été observée une fois par Meller. Il est intéressant de noter que dans quelques cas, ces tumeurs ont pu diminuer de volume au cours d'une maladie intercurrente : péritonite (Mikulicz), entérite (Haeckel), influenza (Kümmel, observation III), pneumonie (Jacobaeus), érysipèle, pour revenir ensuite à leur volume antérieur.

Pronostic.

La maladie reste stationnaire pendant de longues années; son pronostic est essentiellement bénin. Seules la gêne mécanique, un symptôme pénible comme la sécheresse de la bouche et du pharynx par suite de l'absence ou de la diminution de la sécrétion salivaire, ou enfin la difformité résultant de l'hypertrophie des glandes de la face conduisent le malade auprès du médecin et lorsque la médication est restée impuissante, auprès du chirurgien.

A côté de la maladie décrite par v. Mikulicz, consistant comme nous l'avons dit en une hypertrophie symétrique des glandes lacrymales et salivaires, plusieurs auteurs ont rapporté des cas où l'affection était localisée aux glandes lacrymales. v. Mikulicz faisait siens les cas où les glandes lacrymales présentaient seules un processus hypertrophique et il citait comme exemple les observations de Power, d'Arnold et Becker; il admettait donc la *forme lacrymale* de la maladie.

Après Kümmel, Souques et Chéné pensent que réciproquement l'affection peut se localiser aux glandes salivaires seules, sans atteindre les lacrymales; de plus, dans cette *forme salivaire* de la maladie, il arrive souvent que tous les groupes solivaires ne sont pas atteints à la fois et suivant les cas, un ou même deux d'entre eux peuvent être respectés.

Enfin, en même temps qu'un processus hypertrophique, v. Hase, Portmann, ont signalé l'existence d'un processus atrophique intéressant un ou plusieurs groupes des glandes lacrymales et salivaires.

En outre, Pène et Lamarque rapportent un cas d'atrophie de toutes les glandes salivaires ayant succédé à une hypertrophie des glandes parotides.

Formes dissociées,

Ainsi donc, à côté de la forme complète, les auteurs ont décrit des formes dissociées, que nous classerons de la façon suivante :

1° Hypertrophie des glandes lacrymales, parotides, sous-maxillaires (Haltenhoff);

2° Hypertrophie des glandes lacrymales, parotides, sublinguales (Fuchs);

3° Hypertrophie des glandes lacrymales, parotides (Fuchs, de Wecker et Masselon, Axenfeld);

4° Hypertrophie des glandes parotides, sous-maxillaires, sublinguales (Kümmel, observ. III, de Jong, Sicard et Leblanc);

5° Hypertrophie des glandes parotides, sous-maxillaires (Kümmel, observ. IV, Gouget);

6° Hypertrophie des glandes parotides (Ranzi, Kümme!, observ. V);

7° Hypertrophie des glandes lacrymales (Reynold, Adler, Zirm, Arnold et Becker, Power, Frost, Schœmaker, Delens);

8° Hypertrophie des glandes parotides et sous-maxillaires et atrophie des glandes lacrymales et sublinguales (v. Hase);

9° Hypertrophie des glandes parotides et atrophie des glandes lacrymales et sublinguales (Pörtmann);

10° Hypertrophie des glandes parotides et atrophie des glandes lacrymales, des glandes sous-maxillaires et sublinguales, des glandes nasales (Portmann);

11° Atrophie de toutes les glandes salivaires (Pène et Lamarque).

On retrouve dans toutes ces formes dissociées un certain nombre de caractères cliniques de la maladie décrite par V. Mikulicz. Les lésions sont bilatérales; elles peuvent atteindre, dans le cas d'hypertrophie, le même volume; elles sont lobulées, régulières, non douloureuses spontanément ou à la pression, de consistance ferme, mobiles, non adhérentes à la peau et aux plans profonds; elles ne déterminent jamais de troubles généraux. L'état général est satisfaisant. Le cœur, les poumons, le foie, la rate sont normaux; il n'y a pas d'adénopathies ganglionnaires. L'examen du sang ne révèle aucune modification de la formule hématologique. On peut observer parfois comme dans la forme complète, une diminution ou une absence de la sécrétion lacrymale ou salivaire occasionnant des conjonctivites, de la sécheresse des paupières, de la bouche, du pharynx et du nez. De même il peut exister une certaine gêne mécanique, conséquence directe de l'hypertrophie glandulaire.

Enfin l'évolution est chronique et le pronostic, essentiellement bénin.

DIAGNOSTIC

L'étude de la symptomatologie de l'affection nous permet de dégager un certain nombre d'éléments importants qui serviront de base à notre diagnostic. Ces symptômes cardinaux sont :

1° La tuméfaction symétrique des glandes lacrymales et salivaires;

2° La bénignité de l'évolution;

3° L'intégrité de la formule sanguine et des ganglions.

Lorsque tous ces signes sont au complet, il n'est point difficile d'affirmer que nous sommes en présence de la maladie de Mikulicz. A la période d'état, le malade porte le diagnostic sur son visage si bizarrement déformé; il suffit de se rappeler la figure du malade de Mikulicz pour rapporter l'affection à la véritable cause. Aussi n'y a-t-il pas lieu d'insister sur le diagnostic qui, à cette période, est toujours facile.

Il devient beaucoup plus délicat lorsqu'il n'existe qu'une tuméfaction isolée des glandes lacrymales ou bien une tuméfaction des glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales ou encore lorsqu'on est en présence d'une de ces nombreuses formes dissociées que nous avons passées en revue dans le chapitre précédent.

C'est dans ces formes anormales, incomplètes et aussi dans la forme complète au début que le diagnostic deviendra quelquefois difficile.

Néanmoins, en se rappelant les signes cliniques particuliers à

l'affection, il nous semble que la maladie de Mikulicz possède une physionomie particulière permettant de la différencier des autres processus morbides qui atteignent les glandes lacrymales et salivaires.

Ces processus peuvent être classés en quatre catégories :

- 1° Les processus aigus;
- 2° Les processus où l'hypertrophie du système lymphatique vient s'ajouter à l'hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires, c'est-à-dire les pseudo-leucémies;
- 3° Les processus où l'hypertrophie du système lymphatique et des altérations sanguines viennent s'ajouter à l'hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires, c'est-à-dire les leucémies;
- 4° Les divers processus où un groupe isolé de glandes est atteint, mais où :
 - a) Les lésions sont bilatérales et sont dues à une néoplasie maligne, à la tuberculose, à la syphilis, à l'actinomycose, à une intoxication;
 - b) Les lésions sont unilatérales et sont dues à une néoplasie maligne, à la tuberculose, à la syphilis.

1° *Les processus aigus.*

Dans cette catégorie nous pouvons enregistrer plusieurs aspects différents de l'atteinte des glandes lacrymales et salivaires.

Tantôt, comme dans les cas de Gordon Norris, de Galezowski, de Sneguireff, la maladie revêt l'aspect d'une maladie aiguë avec œdème, rougeur des téguments, douleur à la pression et température à 38-38.5. Ici l'évolution est rapide; la maladie dure dix à quinze jours, puis tout rentre dans l'ordre.

La forme lacrymale ne sera pas confondue avec une dacryo-adénite double aiguë, tel le cas de Galezowski qui observa, chez une femme de 40 ans, une inflammation aiguë des deux glandes lacrymales qui s'accompagna d'une tuméfaction des ganglions préauriculaires et des glandes sous-maxillaires.

On peut aussi observer une atteinte moins aiguë des glandes lacrymales et salivaires (cas de Debierre, de Marcuse). Après un début franc, la maladie évolue en un à deux mois, avec peu de

douleur, une rougeur peu accentuée des téguments et une température modérée.

Enfin John Dünn rapporte un cas où l'affection ayant débuté rapidement, devint stationnaire; puis ensuite après une période de rémission, eurent lieu de nouvelles poussées subaiguës, avec fièvre, douleur, rougeur au niveau des glandes lacrymales et salivaires.

Nous éliminerons également les parotidites infectieuses : parotidites de la fièvre typhoïde (Andral, Paget); de la pneumonie (Le Dentu, Bezançon, Lancereaux); du paludisme (Maillet); de la dysenterie (Rendu); de l'érysipèle (Le Dentu); du rhumatisme (Courtois et Suffit); également la parotidite blennorragique (Fauvre, Beaulieu); enfin la parotidite ourlienne dont plusieurs cas se sont terminés par une induration chronique (Legroux et Legendre).

Toutes ces parotidites, en effet, sont aiguës, s'accompagnent de fièvre, de chaleur, de rougeur, de douleurs locales et le diagnostic en est vite posé.

Il faut penser aussi au syndrome décrit par Heeford de Copenhague sous le nom de fièvre uvéo-parotidienne « sous chronique »; dans ces cas il existe une phase prodromique longue, une évolution lente « sous chronique » de deux mois au moins, de la fièvre.

Si l'on excepte la symétrie des lésions, tous ces cas se différencient de la maladie que nous avons décrite, laquelle est essentiellement chronique, ne s'accompagne d'aucun phénomène inflammatoire, ni d'adénopathie.

2° Processus chroniques où l'hypertrophie du système lymphoïde s'ajoute à l'hypertrophie lacrymo-salivaire.

Plusieurs auteurs, Reymond, Marcuse, Sneguireff, Haeckel, Van Duyse (de Gand), en ont rapporté des observations. Nous résumerons celles de van Duysé et de Haeckel.

Dans celle de van Duysé il s'agit d'un malade âgé de soixante-sept ans qui vit apparaître une première tumeur sous la paupière gauche, puis six mois plus tard une seconde tumeur sous la pau-

pière droite et peu à peu des tumeurs au niveau des parotides, des sous-maxillaires, des sublinguales et des glandes de la voûte palatine.

En outre l'examen faisait reconnaître de nombreux ganglions lymphatiques : ganglions épitrochléens, à l'aîne, au creux poplité, dans le médiastin (radiographie); la rate avait une hauteur de 18 centimètres. L'examen du sang montrait :

Globules rouges : 3.850.000.

Globules blancs : 8.600.

G. polynucléaires : .73 %.

Lymphocytes : 7 %.

Leuco-mononucléaires : 18 %.

Polyéosinophiles : 2 %.

Pas de myélocytes éosinophiles ou neutrophiles.

Le malade étant mort subitement, l'autopsie a pu être pratiquée et l'examen montra les lésions constatées du vivant, et l'intégrité des autres appareils; l'examen histologique : l'hyperplasie lymphoïde dissociant les acini des glandes lacrymales et des glandes salivaires.

Haeckel rapporte le cas d'un jeune homme de vingt-un ans chez lequel quatre mois après une contusion de la région lombaire et de la colonne vertébrale se développa une tuméfaction symétrique des glandes parotides, lacrymales et sous-maxillaires, de la splénomégalie, sans qu'il y eut en même temps une altération quelconque du sang. Pendant une entérite intercurrente assez grave, les tuméfactions diminuèrent notablement de volume pour s'accroître de nouveau dès que l'affection intestinale fut guérie et celle fois se montrer associées à des infiltrations cutanées circonscrites, telles qu'on les observe dans la pseudo-leucémie. Au cours d'une nouvelle atteinte d'entérite avec fièvre très élevée, les hypertrophies glandulaires allèrent encore une fois en diminuant jusqu'au moment de la mort survenue quatre mois après le début de l'affection.

A l'autopsie, on trouva en dehors de l'hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires une notable augmentation du volume

de la rate, des ecchymoses dans divers organes et des ulcérations multiples dans le gros intestin.

Ces observations offrent en somme des types cliniques de la lymphadémie aleucémique ou pseudo-leucémie, affection que caractérise la prolifération du tissu lymphoïde là où il se trouve dans l'organisme, sans altérations sanguines. En somme nous sommes loin de la maladie décrite par v. Mikulicz, syndrome bénin dans son évolution, ne s'accompagnant jamais d'hypertrophies ganglionnaires et de splénomégalie; la lymphadémie aleucémique ganglionnaire, splénique avec atteinte des lacrymales et des salivaires s'en différencie nettement par ses symptômes cliniques particuliers, les lésions plus ou moins avancées d'anémie, son évolution plus rapide et son pronostic toujours grave. Les malades de van Duysé et de Haeckel moururent tous les deux. De plus, il nous faut mentionner en passant la rareté de l'hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires dans la pseudo-leucémie.

Quelquefois, l'évolution seule de la maladie permettra de faire le diagnostic. C'est ainsi que Marcuse présenta en 1904, à la Société de médecine de Berlin un sujet atteint de maladie de Mikulicz. Trois ans plus tard, à la suite d'une communication de Senator, Marcuse rapportait que son malade avait une adénite des ganglions sus-claviculaires gauches et trachéo-bronchiques gauches. Il s'agissait donc, en l'occurrence, non plus d'une maladie de Mikulicz, mais d'une pseudo-leucémie ayant débuté par la prolifération du tissu lymphoïde des glandes lacrymales et salivaires. L'évolution de la maladie, l'absence de toute atteinte ganglionnaire imposeront le diagnostic.

3° Processus où l'hypertrophie du système lymphoïde et des altérations sanguines s'ajoutent à l'hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires.

Ces cas sont connus depuis longtemps; l'on sait, en effet, que la leucémie peut s'accompagner d'une tuméfaction des glandes lacrymales et salivaires.

Nous citerons l'observation de Gallasch qui, en 1874, rap-

porte l'histoire d'un enfant de quatre ans et demi qui succomba à la cachexie leucémique après avoir présenté une tuméfaction des glandes parotides, sublinguales et lacrymales, des ganglions lymphatiques en plusieurs régions, du foie et de la rate, avec augmentation des globules blancs et de nombreuses taches ecchymotiques sur la peau de la face et les conjonctives. L'examen histologique démontra la présence d'une infiltration lymphoïde qui venait distendre les acini glandulaires des lacrymales et des salivaires.

Depuis cette observation, Leber, Zirm, Senator ont publié des cas analogues.

Il semble *a priori* que l'on ne peut confondre les deux maladies, tellement la différence qui existe entre elles semble manifeste; des erreurs cependant ont été commises.

Dans la maladie de Mikulicz, « le processus reste strictement localisé aux glandes lacrymales et salivaires et ne s'accompagne ni d'hypertrophie des ganglions lymphatiques, ni de troubles généraux, ni d'altérations du sang ». Dans la leucémie, au contraire, on trouve en même temps que l'hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires « qui ne constitue qu'une des manifestations d'un état morbide complexe et généralisé », des ganglions lymphatiques en plusieurs endroits, une rate hypertrophiée, un gros foie, une augmentation considérable des globules blancs, des taches ecchymotiques sur la peau de la face et sur les conjonctives.

Le pronostic vient aussi différencier les deux maladies. Bénin dans la maladie de Mikulicz, il est tout au contraire des plus graves lorsqu'il s'agit d'une leucémie.

4° *Processus divers atteignant les glandes lacrymales et salivaires.*

Il faut enfin différencier les processus divers qui peuvent atteindre les glandes lacrymales et salivaires de l'affection décrite par v. Mikulicz.

Nous passerons d'abord en revue les affections intéressant les glandes lacrymales, affections rares du reste, presque exceptionnelles en dehors de la maladie de Mikulicz.

Ce sont d'abord les tumeurs (adénomes, lymphadénomes, sarcomes, cylindriomes, carcinomes), affections rares, le plus souvent unilatérales, mais pouvant être bilatérales et symétriques (Goldzieher, Pröhl, de Wecker et Masselon. Dans tous ces cas l'on note des troubles et des lésions de compression des yeux, une baisse de l'acuité visuelle avec stase papillaire ou névrite optique, de la douleur, enfin une tuméfaction des ganglions voisins, ce qui n'existe pas dans la maladie de Mikulicz.

De même nous éliminons l'actinomyose des glandes et des voies lacrymales ainsi que la tuberculose, dont on ne possède que quelques observations, d'ailleurs toutes douteuses.

Examinons maintenant les affections qui intéressent les glandes salivaires.

Tout d'abord nous éliminerons les parotidites toxiques, iodique, mercurielle (Chauffard), cuprique, saturnine (Comby, Hudelo); la bilatéralité, l'absence de douleurs, l'apyrexie, la chronicité forment un ensemble de symptômes de la maladie de Mikulicz. Mais à la base des cas de maladie de Mikulicz, nous ne trouvons aucun empoisonnement professionnel ou autre qui puisse être invoqué; de plus, dans toutes ces parotidites toxiques, il n'y a jamais coexistence de tuméfaction des glandes lacrymales.

De plus, si l'on fait ouvrir la bouche du malade, on ne constate aucun des symptômes des parotidites toxiques : pas de stomatite, pas de liseré de Burton, pas d'inflammation de l'orifice du canal de Sténou.

Il faut éliminer aussi les parotidites qui surviennent à la suite d'interventions chirurgicales portant sur les organes génitaux et à la suite des traumatismes abdominaux et pelviens (Morel, thèse de Paris, 1907).

Sprinzels a décrit une tuméfaction parotidienne existant chez les obèses, qui se rapproche de la maladie de Mikulicz par des symptômes communs : tuméfaction chronique, bilatéralité, pas de douleur à la pression. Le diagnostic différentiel entre une forme incomplète de la maladie de Mikulicz, limitée aux glandes parotides chez un obèse et la tuméfaction parotidienne des obè-

ses décrite par Sprinzels, peut donc offrir quelques difficultés.

La parotidite chronique muco-purulente étudiée et décrite par Renonchamps, se distingue de la maladie de Mikulicz par le seul fait qu'en pressant sur la parotide on voit s'écouler dans la bouche un flot de salive muco-purulente; cette affection, de plus, est exceptionnelle : Renonchamps l'a rencontrée cependant chez un vieillard de quatre-vingts ans qui en était atteint depuis six ans.

Le lymphosarcome des glandes salivaires débute dans une seule glande, augmente rapidement de volume et devient adhérent aux organes voisins; c'est une tumeur dure, mal limitée, qui peut même s'ulcérer. Le diagnostic en est donc facile et la maladie de Mikulicz ne peut être confondue avec cette affection.

La parotidite tuberculeuse, dans sa variété diffuse et lorsqu'elle est double peut induire en erreur. Elle présente en effet un gonflement général mal limité, une consistance ordinairement ferme où l'on peut plus tard rencontrer des points ramollis. La peau est tendue, rouge, œdématiée. L'aspect des téguments, les lésions pulmonaires tuberculeuses concomitantes font faire le diagnostic. Nous ne parlons pas de parotidites tuberculeuses qui se présentent sous l'aspect d'une tumeur unique, arrondie, fluctuante, ayant tous les caractères d'un abcès froid.

Quant à la syphilis des glandes salivaires, il faut se rappeler qu'elle est le plus souvent unilatérale; elle peut cependant dans quelques cas affecter les deux côtés. Il en existe deux formes, l'une secondaire, l'autre tertiaire. La première occasionne une tuméfaction de la parotide qui, à la palpation, présente une consistance ferme, lobulée; la peau est rouge, tendue, œdématiée et les ganglions préauriculaires sont engorgés; ces derniers symptômes sont absents dans la maladie de Mikulicz. La syphilis tertiaire se manifeste sous forme de gourmes salivaires et se reconnaît facilement ainsi que les tumeurs mixtes de la parotide qui sont unilatérales.

Quelquefois un examen histologique d'un morceau de la tumeur nous aidera à éliminer de la maladie de Mikulicz quelques cas de tuberculose qui ressemblaient, mais de loin, à cette af-

fection. Ainsi dans les quatre cas publiés par Fleischer, le microscope permit de reconnaître dans trois cas des cellules épithélioïdes et des cellules géantes; dans le dernier cas, des tubercules typiques avec caséification centrale et formation de cellules géantes. L'auteur ayant conclu à l'identité entre ses observations et le syndrome de Mikulicz, soutenait que la tuberculose était la cause la plus fréquente du syndrome. Il ne nous semble pas que cette identité existe et nous montrerons plus loin que les observations rapportées par Fleischer ne répondaient pas exactement à la maladie de Mikulicz.

Il est regrettable que Gütman n'ait pu faire un examen histologique et bactériologique dans le cas qu'il a publié; il aurait sans doute reconnu la nature syphilitique de la lésion. Dans les observations d'Osler et de de Lapersonne il y avait en outre des adénopathies qu'on ne doit pas trouver dans la maladie de Mikulicz.

En résumé, si l'on examine les observations rapportées par les auteurs, on peut voir qu'à la période d'état, le diagnostic est facile, mais qu'en présence de formes frustes ou de la maladie à son début, l'évolution seule permettra de poser un diagnostic certain.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Il peut paraître surprenant qu'une affection commune puisse toucher des glandes aussi dissemblables au premier abord que les glandes lacrymales et les glandes salivaires. Cependant, nombreux sont les points de parenté qui rattachent ces glandes, parenté bien mise en évidence par Tondeur dans sa thèse.

Parenté de développement : les unes et les autres naissent en effet d'un bourgeon plein et cylindrique de l'épithélium profond d'une muqueuse. — *Parenté anatomique* : la conjonctive d'une part, la muqueuse buccale d'autre part, sont en rapports anatomiques étroits par l'intermédiaire des voies lacrymales et la muqueuse du rhino-pharynx. — *Parenté histologique* : les unes et les autres sont des glandes en grappe de structure très voisine. — *Parenté physiologique* : le même mécanisme préside aux sécrétions lacrymales et salivaires.

Après avoir ainsi montré les relations embryologiques, anatomiques, histologiques et physiologiques des glandes lacrymales et salivaires, il conclut ainsi : « Il semble *a priori* que des organes liés par de telles affinités doivent subir les mêmes déviations pathologiques et formés de semblables éléments anatomiques, souffrir aussi de semblables dégénérescences. »

De plus, il existe à l'état normal, dans ces diverses glandes, des petits foyers lymphoïdes qui ont été décrits par Axenfeld

pour la glande lacrymale, par Neiss pour la parotide, par Heidenhain pour la sublinguale, par Heidebrand et von Brunn pour la sous-maxillaire. Ces foyers lymphoïdes ont été de nouveau mis en évidence par Thayse qui, par ses recherches, contrôla et vérifia les assertions des auteurs précédents.

Il semble que les lésions constatées par l'étude des biopsies ou des glandes après la mort des malades évoluent en deux stades successifs.

Le premier stade, ainsi qu'il résulte des recherches de v. Mikulicz, Tietze, Fuchs, Arnold et Becker, Kümmel (observ. III), Ranzi, Séjournet, Quincke, van Duysé (1907), Meller (1909), Reymond, Jacobaeus, Jenckel, est caractérisé par une hypertrophie du tissu lymphoïde existant normalement dans les glandes lacrymales et salivaires. L'hyperplasie frappe dans les mêmes proportions le réticulum et les cellules : le réticulum se trouve formé d'un lacis irrégulier de fibres s'anastomosant entre elles avec, de place en place, des cellules endothéliales à noyau légèrement saillant. Dans les mailles du réticulum sont contenues des cellules de dimensions variables : petite $10\ \mu$; grosses, mais plus rares, $40\ \text{à}\ 5\ \mu$, ces dernières sont souvent polynuclées.

Le second stade est caractérisé par une formation nouvelle plus ou moins abondante de tissu conjonctif, ainsi qu'il ressort des recherches de Frost, Külbs (1908), Minelli, Hirsch, Haeckel, v. Brunn, Jacobaeus (observ. I), Sneguireff, Baas-Wallenfang. Ce tissu conjonctif, en proliférant, laisse parfois intacts de nombreux acini glandulaires, ce qui permet aux glandes de continuer à sécréter, mais, dans d'autres cas, finit par étouffer le tissu glandulaire, entraînant ainsi la disparition des sécrétions lacrymales et salivaires. L'examen d'une glande lacrymale excisée a permis à Power de noter un développement considérable du tissu conjonctif interacineux. D'après quelques autres (Hirsch, Tietze), ce tissu conjonctif nouveau provient directement de la transformation du tissu lymphoïde. Minelli, Külbs, v. Brunn, Baas-Wallenfang ont noté une hypertrophie du tissu conjonctif normal interlobulaire; il en était de même autour des vaisseaux et des canaux excréteurs. Souvent le tissu conjonctif est infiltré

de cellules rondes : Thayse a fait remarquer que cette infiltration débutait dans le tissu conjonctif du hile de la glande et se continuait dans les espaces interlobulaires sous la forme de cordons plus ou moins larges. Sneguireff a trouvé une dégérescence hyaline du tissu conjonctif, particulièrement autour des vaisseaux. En général, les glandes lacrymales et salivaires sont atteintes de la même façon; il faut signaler cependant le cas de Külbs qui trouva une prolifération considérable de tissu conjonctif dans les glandes salivaires et l'absence de ce même tissu dans les glandes lacrymales. Küttner lui aussi note un développement intense du tissu conjonctif interlobulaire, une infiltration des lobules par des cellules rondes et la disparition des éléments glandulaires spécifiques.

Kümmel, qui fit l'examen histologique d'une tumeur dans un cas de maladie de Mikulicz, rapporte ainsi le résultat de ses recherches :

« Macroscopiquement, consistance presque normale. Il est facile de reconnaître les lobules glandulaires qui, par place, paraissent transformés en une substance plus ou moins homogène, rouge jaunâtre.

» Des fragments ont été fixés dans différents liquides fixateurs pour l'examen microscopique. Les pièces fixées au Müller-formol et colorées dans le mélange Biondi ont donné les meilleurs résultats.

» Toute la masse de la glande paraît constituée par du tissu lymphoïde qui semble pauvre en tissu conjonctif. Les fibrilles conjonctives sont nombreuses au voisinage des fins vaisseaux artériels et veineux. Les fibres conjonctives, particulièrement dans le voisinage des vaisseaux forment en s'amincissant un réseau dont les mailles deviennent de plus en plus fines; au fur et à mesure que les fibres s'amincissent, apparaissent des masses de cellules rondes de plus en plus compactes, constituant des nœuds fortement colorés, appliqués au niveau de l'intersection de ces fibres.

» Les deux tissus fibrillaire et cellulaire se confondent sans limite bien apparente; les fibres conjonctives se distinguent nette-

ment par leur aspect jaunâtre et se colorent en rouge par le Biondi-Haidenhain; l'éosine les colore en jaune rougeâtre.

» Parmi les cellules on distingue surtout des lymphocytes à gros noyaux et à mince bordure protoplasmique; les noyaux se colorent en bleu vert et dans les parties où les cellules sont agglomérées, ils sont seuls apparents.

» Au voisinage des vaisseaux où les fibres conjonctives sont abondantes, la bordure protoplasmique est plus nette; on y trouve en dehors des lymphocytes une très grande quantité de leucocytes polynucléaires à noyaux très fortement colorés en vert, quelques leucocytes mononucléaires (macrophages) à large bordure protoplasmique et à noyau faiblement coloré en bleu. A côté de ces cellules, on trouve des masses protoplasmiques à aspect uni, dans lesquelles on trouve exceptionnellement plusieurs noyaux se colorant en vert clair.

» Ceux-ci se groupent tantôt sur une seule ligne, tantôt vont à la périphérie des cellules, rappelant ainsi les cellules géantes.

» Ces cellules sont en général très rares, quelquefois on en trouve au voisinage des vaisseaux. Là où il y a plusieurs de ces cellules, on trouve quelquefois des cellules éosinophiles, mais en nombre toujours limité.

» Les vaisseaux montrent quelquefois au niveau des petites artérioles et veinules une modification hyaline de leur paroi qui est analogue à celle du tissu conjonctif dont nous venons de parler. Les cellules endothéliales sont colorées en bleu vert et paraissent par place tuméfiées. Dans quelques coupes seulement, j'ai rencontré la disposition suivante : ces cellules rondes paraissent cintrées par un corps de couleur plus ou moins irrégulière, d'aspect muqueux, constitué par un amas de cellules cylindriques à limites confuses, à noyaux peu distincts et se colorant mal par le Biondi-Haidenhain.

» Nous croyons qu'il s'agit d'un conduit excréteur ou d'un acinus glandulaire. »

Dans l'observation de Külbs, l'examen histologique des parotides, des glandes sous-maxillaires, des glandes lacrymales, d'un grand nombre de ganglions lymphatiques, de la rate et des tes-

ticules montre que seules les glandes qui sont atteintes dans la maladie de Mikulicz présentaient une infiltration diffuse des lymphocytes avec dégénérescence de l'épithélium, formation de cellules pseudo-géantes et développement considérable de tissu conjonctif.

Les divers examens histologiques signalent tous l'absence de tubercules miliaires, de bacilles, de foyers caséeux et de véritables cellules géantes, dans les cas de maladie de Mikulicz.

L'hypertrophie du tissu lymphoïde signalée dans nombre d'examen histologiques, semble rapprocher la maladie de Mikulicz de la lymphadénie avec leucémie. Mais les différences cliniques sont tellement grandes qu'avec Haltehoff, Cheinisse, Romme, Séjournet et la majorité des auteurs, nous ne pouvons croire que les deux affections soient identiques. Tandis que dans la leucémie, la tuméfaction des glandes lacrymales et salivaires ne constitue « qu'une des manifestations d'un état morbide complexe et généralisé » se traduisant par des adénopathies multiples et des désordres graves, dans la maladie de Mikulicz, au contraire, le processus reste limité aux glandes lacrymales et salivaires, ne s'accompagne pas d'hypertrophie ganglionnaire, ni de troubles généraux.

En résumé, dans la maladie de Mikulicz, on constate au point de vue anatomo-pathologique, comme lésion essentielle « une infiltration embryonnaire extrêmement abondante, parfois, accompagnée de la formation de follicules typiques; cette infiltration entoure les acini glandulaires, les étouffe et en amène la disparition complète ». Mais il semble que l'infiltration embryonnaire ne soit que le premier stade de la maladie. Dans une deuxième phase les éléments embryonnaires se transforment en tissu conjonctif. Tous les auteurs qui ont pratiqué des examens microscopiques ont signalé le développement souvent considérable du tissu conjonctif; récemment encore une communication orale faite au Docteur Portmann par le Docteur Mawas, à l'occasion de l'examen histologique d'une glande provenant d'un sujet atteint de maladie de Mikulicz, faisait ressortir le développement anormal du tissu conjonctif et par conséquent l'état de sclérose de la

glande. C'est en se basant sur les résultats de ces examens et sur leur concordance, que Hirsch a pu comparer le processus hypertrophique et atrophique des glandes lacrymales et salivaires à une vraie cirrhose et a pu appeler la maladie de Mikulicz « une cirrhose des glandes lacrymales et salivaires ».



ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

L'**étiologie** de la maladie de Mikulicz est très obscure. L'examen des antécédents donne en général des renseignements peu précis. De plus, si nous éliminons les cas de pseudo-leucémie, de leucémie, de tuberculose, de syphilis souvent confondus avec elle, la maladie de Mikulicz est une affection rare.

Elle est quelquefois congénitale (Souques et Chéné); plus fréquemment le début a lieu dans l'enfance ou dans l'adolescence, comme en témoigne une observation de Portmann; cependant il n'y a aucune règle fixe à ce sujet. Elle peut enfin être héréditaire, comme dans le cas cité par Külbs où le père, ses cinq frères, ses deux sœurs et ses deux petits-fils étaient atteints d'une tuméfaction des glandes parotides. Il s'agit peut-être là simplement d'une parotidite, mais il est permis, dit Souques, de supposer, étant données les formes salivaires de la maladie, que cette parotidite est en rapport très étroit avec elle.

La **pathogénie** de la maladie de Mikulicz est encore dans le domaine des hypothèses.

Tout d'abord la maladie de Mikulicz est-elle une entité morbide déterminée ? Nous avons déjà vu au cours de cette étude que les avis étaient partagés; on peut cependant ramener toutes les opinions à deux groupes :

1° Maladie de Mikulicz qui se manifeste sous la forme d'une affection localisée;

2° Maladie de Mikulicz qui se manifeste comme un symptôme isolé d'une affection générale.

v. Mikulicz, nous l'avons dit, considérait la maladie décrite par lui comme une affection nettement localisée, une entité morbide bien déterminée. D'après lui, la cause de la maladie résiderait probablement dans une infection; il admet que l'agent infectieux arrive aux glandes, non par voie sanguine ou lymphatique, mais par les muqueuses et notamment par la conjonctive, la maladie débutant généralement par les glandes lacrymales. La participation des glandes salivaires s'expliquerait par les rapports anatomiques étroits qui existent entre la conjonctive et la muqueuse buccale, les deux étant en quelque sorte en continuité par l'intermédiaire des voies lacrymales et la muqueuse du rhinopharynx. On peut invoquer d'autres arguments en faveur de cette théorie, en particulier le développement commun des glandes salivaires et des glandes lacrymales, comme l'a montré Tondeur.

La coexistence de lésions plus ou moins accentuées des muqueuses avoisinant les glandes malades plaide plus fortement en faveur de cette hypothèse. C'est ainsi que l'on note des lésions de la conjonctive dans le cas de v. Mikulicz et celui de J. de Jong, des lésions des muqueuses pharyngiennes et nasales dans le cas d'Haltenhoff, de la rhinite hypertrophique (Kümmel).

Mais pour que cette infection puisse déterminer des lésions aussi spéciales et aussi localisées, il faut admettre que le groupe des glandes lacrymales et salivaires est en état de moindre résistance, soit qu'il y ait insuffisance de nutrition, soit qu'il y ait insuffisance de relations avec les centres nerveux.

A côté de v. Mikulicz qui pensait que l'agent infectieux arrivait aux glandes par les muqueuses, Jenckel et ensuite Tacke en 1912, soutiennent qu'il peut aussi utiliser la voie sanguine. Tacke cite l'observation d'une femme atteinte de maladie de Mikulicz (tuméfaction des glandes lacrymales et des glandes parotides); il n'y avait rien à retenir dans les antécédents, sauf,

quatre mois avant l'apparition du gonflement des paupières, une blennorragie suivie d'endométrite purulente gonorrhéique. « Il est très connu en effet, dit-il, que le gonocoque peut être véhiculé par voie sanguine dans tout l'organisme et aller produire à distance différentes localisations microbiennes : arthrites du genou, polyarthrites, sciatiques, inflammation des bourses séreuses, endocardites ulcéreuses, complications méningées et oculaires ». L'infection a dû se faire par voie sanguine, parce qu'une contamination par contact direct aurait amené une blennorragie oculaire, affection grave; or la malade ne s'est jamais plainte que d'un peu de sécrétion. « La voie suivie par l'infection a donc été humorale et le point de départ, la muqueuse utérine altérée. »

Cette théorie infectieuse adoptée par un grand nombre d'auteurs (v. Mikulicz, Haltenhoff, Kümmel, Cheinisse, Külbs, de Jong, Séjournet, Tacke) est rejetée par tous ceux qui, mentionnant l'intégrité des muqueuses, pensent que la maladie de Mikulicz n'est qu'un symptôme localisé d'une affection générale : lymphadénie leucémique ou aleucémique, tuberculose, syphilis.

van Duysé a fait une étude assez longue à ce sujet en se basant sur une observation personnelle que nous avons rapportée, conclut à une identité entre la maladie de Mikulicz et la lymphadénie aleucémique. D'autres auteurs (Gallasch, Zirm, Leber) soutiennent la même opinion. Senator la rattache à la leucémie, Wallenfäng émet l'opinion que, la leucémie exclue, il existe une liaison continue entre les tumeurs isolées des glandes lacrymales et salivaires et la pseudo-leucémie. v. Brunn, en 1908, arrive à ces conclusions :

« 1° Le syndrome de Mikulicz se montre cliniquement et histologiquement de la même façon, avec ou sans symptômes leucémiques ou pseudo-leucémiques;

» 2° Il n'y a aucune raison de faire une différence entre tous ces cas qui sont seulement différents par leur degré; l'observation continue des hyperplasies isolées conduit aux cas avec hyperplasie ganglionnaire et splénique et jusqu'à ceux qui s'accompagnent de modifications hématologiques;

» 3° Il est vraisemblable que le syndrome de Mikulicz a une cause commune avec la pseudo-leucémie, mais la nature de cette cause est inconnue.

» 4° Il s'agit probablement d'un agent infectieux arrivant aux glandes par la voie sanguine. »

Nous avons insisté assez longuement dans un chapitre précédent sur les différences essentielles qui existaient entre la maladie de Mikulicz d'une part, la pseudo-leucémie et la leucémie d'autre part; il n'y a pas des différences de degré, comme le soutient v. Brunn, mais des différences fondamentales entre ces affections. Rappelons brièvement que dans la maladie de Mikulicz, le processus est limité aux glandes lacrymales et salivaires sans hypertrophie des ganglions, sans troubles généraux, tandis que dans la pseudo-leucémie et la leucémie il y a des adénopathies multiples, des désordres plus ou moins graves; le gonflement des glandes salivaires et lacrymales constitue simplement une manifestation d'un état morbide complexe et généralisé. Enfin le pronostic bénin dans la maladie de Mikulicz, est au contraire grave dans la pseudo-leucémie et la leucémie.

Le bacille de Koch a été incriminé par Abadie, Napp, Plitt, de Lapersonne, Fleischer. Michel, dans une discussion à la Société d'ophtalmologie de Berlin en 1907, affirmait que la tuberculose joue un rôle dans la maladie de Mikulicz parce qu'il avait trouvé dans la conjonctive des nodules renfermant des cellules géantes. Fleischer s'est fait le défenseur de cette idée dans les quatre observations qu'il rapporte et que nous allons résumer très brièvement.

OBSERVATION I. — Fillette de dix ans atteinte d'hypertrophie des glandes lacrymales, parotides, sous-maxillaires et sublinguales, d'adénopathies multiples, de tuméfaction de la rate; au niveau de la conjonctive, nodules particuliers où l'examen révèle des cellules épithélioïdes et des cellules géantes.

OBSERVATION II. — Jeune homme, 17 ans, présentant une tuméfaction des glandes salivaires avec adénopathie ganglionnaire généralisée. Tuberculose pulmonaire; l'épreuve à la tuberculine est

positive. Nodules de la conjonctive où l'examen décèle des tubercules typiques avec caséification centrale et cellules géantes.

OBSERVATION III. — Jeune fille, vingt ans, atteinte d'hypertrophie symétrique des glandes lacrymales et salivaires, d'un lupus et de tuméfactions nodulaires des joues et de l'avant-bras droit. Une glande lacrymale excisée montre à l'examen microscopique, à côté des parties normales, des nodules constitués par des cellules épithélioïdes et des cellules géantes et une légère dégénérescence fibreuse.

OBSERVATION IV. — Jeune homme, dix-neuf ans, chez lequel l'hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires s'accompagne de tuméfactions multiples des ganglions lymphatiques, de tuberculose pulmonaire chronique et d'un iritis tuberculeux grave. L'examen microscopique de la glande sous-maxillaire excisée donne un résultat analogue aux cas précédents.

Nous voyons par ces observations que tous ces malades sont des tuberculeux avérés; deux d'entre eux sont porteurs d'adénopathies tuberculeuses; les deux autres sont atteints de tuberculose pulmonaire. Il ne s'agit pas ici de maladie de Mikulicz. L'hypertrophie glandulaire se trouve perdue au milieu de la symptomatologie de la tuberculose. C'est donc une infection généralisée et l'hypertrophie des glandes lacrymales salivaires ne peut être que symptomatique. Il existe toujours quelques autres lésions tuberculeuses dont elle est inséparable à tous points de vue et cette constatation répond bien au processus bacillaire. Il ne s'agit pas dans ces observations de maladie de Mikulicz, mais bien de tuberculose. Existe-t-il un cas d'hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires, rentrant dans le cadre clinique décrit par v. Mikulicz, qui soit sous la dépendance de l'infection tuberculeuse ? Il est permis d'en douter : les examens anatomopathologiques n'ont jamais décelé les lésions caractéristiques de la tuberculose. On sait d'ailleurs, d'après les travaux les plus récents (Nicolas, Fabre, Georges Dubreuil), que les lésions anatomopathologiques ne peuvent pas permettre un diagnostic différentiel indiscutable; la tuberculose et les autres réactions inflammatoires torpides (syphilis, mycoses par exemple); la pré-

sence seule du bacille de Koch dans les tissus est susceptible de donner un diagnostic de certitude.

A la suite de Gütman qui publia en 1907 une observation d'un jeune homme de vingt-sept ans, syphilitique, atteint de maladie de Mikulicz, quelques auteurs (Osler, Symmers, Neumann, de Jong et Joseph, de Lapersonne, Theodoresco, Vennin et Worms, de Massary et Tockmann) ont incriminé la syphilis. Moscovici soutient même que le syndrome de Mikulicz n'est qu'une localisation de la syphilis, soit sur les glandes lacrymales, soit sur les glandes salivaires, soit sur les deux à la fois. C'est, pour lui, la syphilis des glandes lacrymo-salivaires. Cette opinion nous semble exagérée, surtout si l'on se rappelle que seuls les cas de Gütman et de Vennin et Worms sont des cas de maladie de Mikulicz typiques; dans les autres, l'hypertrophie se limite aux glandes parotides. La syphilis est peut-être une cause prédisposante, mais la cause déterminante nous est inconnue.

Il nous faut signaler enfin la théorie soutenue par Apert, Berthon, de Jong et Joseph, Gougerot, d'après laquelle certains cas de maladie de Mikulicz seraient sous la dépendance d'insuffisances de glandes à sécrétion interne. Dans tous ces cas, il s'agit le plus souvent d'insuffisance génitale ou thyroïdienne.

Pour Apert, « l'hypertrophie des glandes salivaires en cas d'atrophie génitale dysthyroïdienne ou autre ne peut du reste étonner quand on considère les relations physiologiques qui existent entre la fonction salivaire et la fonction génitale, et dont témoignent les observations de salivation menstruelle, de ptyalisme des femmes enceintes et de sialorrhée symptomatique des affections génitales. La même remarque peut s'appliquer du reste aux glandes lacrymales; on a même noté la tuméfaction aiguë de la glande lacrymale débutant avec les règles et se terminant avec elles et s'étant répétées tous les mois sans manquer pendant douze ans (Lagrange). »

C'est une opinion analogue qu'admettent Léopold Lévi et Henri de Rothschild.

Gougerot en 1911 ayant observé une maladie de Mikulicz chez une bacillaire, présentant auparavant une hypo-ovarie manifeste, avec hypothyroïdie et une hypo-épinéphrie, conclut à un syndrome pluriglandulaire complexe caractérisé par un hyperfonctionnement des glandes lacrymales et parotides et un hypofonctionnement ovaro-thyro-surrénal; l'hypofonctionnement compensateur des glandes lacrymales et parotides. Dans cette conception, certains cas de maladie de Mikulicz s'expliqueraient par un hyperfonctionnement compensateur des glandes lacrymo-salivaires consécutif à l'hypofonctionnement d'autres glandes, ovaires, testicules, thyroïde, surrénales. Ces maladies de Mikulicz « ne seraient qu'une variété de syndromes pluriglandulaires ». Gougerot en trouve la preuve dans le traitement opothérapique. En traitant l'insuffisance ovarienne, thyroïdienne, surrénale, la tuméfaction des glandes lacrymales et parotides a disparu « parce qu'elle n'avait plus sa raison d'être ». Le diagnostic étiologique reste difficile; chez cette malade, la tuberculose peut seule expliquer tous ces troubles et de fait la tuberculose est avec la syphilis, la cause la plus souvent notée dans les syndromes pluriglandulaires de l'adulte (Claude et Gougerot).

Les cas rapportés par de Jong et Joseph, Berthon, Léopold Lévi et H. de Rothschild, rentrent dans le même cadre.

S'agit-il d'une suppléance, comme l'admettent Apert, Lévi, Gougerot, ou plutôt d'une hypertrophie toxique ? On sait que les glandes à sécrétion interne interviennent pour neutraliser les produits toxiques versés dans l'organisme. Ces produits non neutralisés par suite de l'hypofonctionnement des glandes à sécrétion interne, peuvent léser les émonctoires par lesquels ils s'éliminent. Or on sait que les glandes lacrymales et salivaires servent à l'élimination de certains médicaments; ainsi l'iode qui dans quelques cas détermine la production d'une parotidite iodique; le plomb occasionne de même des hypertrophies des parotides (Comby). Il est possible que les poisons normalement détruits par les glandes à sécrétion interne aient une action de même

ordre sur les glandes lacrymales et salivaires, les parotides notamment.

Rien ne permet actuellement d'admettre une théorie plutôt que l'autre; il est possible qu'elles contiennent chacune une part de vérité.

On voit par cet exposé combien la pathogénie de la maladie de Mikulicz est encore pleine d'obscurité. Théorie infectieuse, pseudo-leucémie, leucémie, tuberculose, syphilis, troubles pluri-glandulaires ont été tour à tour invoqués. Il est en outre de nombreux cas où les recherches étiologiques et pathogéniques ne donnent absolument aucun résultat.

*
* *

Nous nous permettrons maintenant d'apporter notre modeste contribution dans le débat en essayant de dégager de tous les cas publiés, des différents examens anatomo-pathologiques et de nos observations personnelles quelques idées générales susceptibles de donner un peu de clarté dans l'étude de cette affection si particulière.

Tout d'abord un certain nombre de faits cliniques et histologiques ont spécialement retenu notre attention.

Faits cliniques.

1° L'existence constante dans toutes les observations de manifestations cliniques identiques (hypertrophie ou atrophie) se produisant sur des territoires glandulaires variables; l'intégrité de la formule sanguine et des ganglions.

2° Ces manifestations cliniques entraînent dans beaucoup de cas des troubles fonctionnels d'intensité variable (diminution plus ou moins accentuée des sécrétions glandulaires).

3° A propos de l'évolution les auteurs ont presque toujours constaté la chronicité des lésions, mais dans l'histoire d'un certain nombre de malades on note, au cours de l'affection, des poussées aiguës ou subaiguës.

Faits histologiques.

Les examens anatomo-pathologiques ne sont pas très nombreux; car cette affection ayant, comme nous le verrons, un pronostic bénin, l'étude histologique post-mortem peut être considérée comme une exception.

Cependant les observations anatomo-pathologiques qui ont pu être pratiquées ont révélé des lésions à peu près constantes suivant la période de la maladie.

On constate :

A la période de début, une hyperplasie considérable des points lymphatiques existant à l'état normal dans les glandes, ayant pu en imposer pour un lymphome (Fuchs, Becker, Raymond).

A la période d'état, un développement anormal de tissu conjonctif tel que certains auteurs ont pu prononcer les mots de sclérose, cirrhose, etc.

Les faits cliniques et histologiques que nous venons de passer en revue dans les lignes précédentes paraissent suffisants pour nous permettre d'énoncer une opinion sur la nature de cette affection.

Nous nous trouvons sans aucun doute en présence d'une sclérose des territoires glandulaires de la face, car la clinique et le laboratoire font assister à la genèse de cette sclérose.

D'une part, la clinique nous a montré chez un assez grand nombre de malades des poussées inflammatoires non douteuses avec gonflement, rougeur, douleur, température, etc., et d'autre part le laboratoire nous permet de constater très fréquemment au début de cette affection une hyperplasie lymphoïde.

L'inflammation et l'hyperplasie lymphoïde peuvent-elles produire la sclérose ?

1° Inflammation.

Nous savons que l'inflammation est le passage dans le tissu conjonctif de lymphocytes petits mononucléaires, grands mononucléaires et polynucléaires. Les polynucléaires sont des microphages voués à un avenir variable : ils s'en iront (rétrocession de la poussée aiguë) ou seront phagocytés sur place où il y aura nécrose et abcédation.

Les mononucléaires et les lymphocytes seront, eux, susceptibles de devenir des petites cellules rondes du tissu conjonctif et formeront alors un véritable tissu embryonnaire, un tissu jeune de cicatrice, puis ils continueront leur évolution vers la cellule fixe (fibroblaste), il y aura sécrétion de substance collagène et formation de fibres conjonctives organisées : *sclérose*.

2° *Hyperplasie lymphoïde.*

Dans les espaces interacineux des glandes existent à l'état normal des points lymphatiques; or beaucoup d'auteurs ont vu dans ces points lymphatiques le départ de l'hyperplasie lymphoïde qu'ils ont constatée à la période de début de la maladie de Mikulicz. Nous sommes donc amenés à envisager l'évolution de cette hyperplasie. Le Professeur Georges Dubreuil, dans sa conception du tissu conjonctif, nous en donne une explication aussi claire que précise. « Les lymphocytes ou petits mononucléaires peuvent se rassembler dans les espaces du tissu conjonctif lâche aussi bien dans les glandes qu'ailleurs et subissent sur place une évolution soit dans le sens du plasmocyte ou cellule plasmatique (Vera Dautchakoff), soit dans le sens de la cellule conjonctive fixe (fibroblaste). Dans ce dernier cas il y a une forme intermédiaire qui est la petite cellule ronde du tissu conjonctif. Ces derniers éléments (fibroblastes et petites cellules rondes) ont comme aboutissants de leur activité la formation de fibres collagènes et même élastiques. Lorsque cette production de substance conjonctive et de fibres conjonctives est exagérée, on se trouve en présence de la sclérose. »

Nous voyons par ce court aperçu sur l'évolution cellulaire dans les glandes atteintes que quel que soit le début de l'affection, hyperplasie lymphoïde ou inflammation, l'aboutissant le plus habituel est la sclérose. Or cette sclérose est tout à fait capable de nous expliquer l'aspect clinique de la maladie à sa période d'état; car elle est susceptible d'évoluer dans le sens hypertrophique ou atrophique.

Hypertrophie (v. Mikulicz, Haltenhoff, Fuchs, etc.);

Coexistence suivant une localisation variable de l'hypertrophie et de l'atrophie (v. Hase, Georges Portmann);

Atrophie (Pène et Lamarque).

Les troubles fonctionnels sont en rapport direct avec les lésions de sclérose; dans l'hypertrophie, la sécrétion de la glande sera plus ou moins diminuée suivant que les éléments glandulaires épithéliaux seront plus ou moins étouffés par le tissu conjonctif de nouvelle formation. D'autre part, l'atrophie entraînera une diminution de sécrétion d'autant plus marquée que les éléments nobles, c'est-à-dire les éléments sécréteurs, seront eux-mêmes plus ou moins atteints par le processus atrophique.

Quant à la localisation, elle est beaucoup moins systématisée qu'a semblé le croire v. Mikulicz quand il a observé pour la première fois ces troubles glandulaires, et la variété de types cliniques que nous avons décrits plus haut nous est une preuve de la variété topographique des lésions; un seul caractère commun dans cette localisation, c'est que les lésions portent toujours sur des glandes : lacrymales, salivaires, nasales.

Il nous paraît donc résulter de l'étude de toutes les observations qui ont été publiées sur la question, de l'étude de nos cas personnels, des examens anatomo-pathologiques, que l'on se trouve en présence d'un syndrome très général portant sur les glandes de la face et pouvant par conséquent prendre le nom de *syndrome de sclérose des glandes de la face* (Georges Portmann).

Cette appellation a l'avantage de ne pas préjuger du territoire glandulaire touché — d'être en accord avec les lésions cliniques et anatomo-pathologiques et enfin de ne pas attribuer à un auteur ce qui appartient à beaucoup d'autres, puisque chacun de ceux que nous avons cités dans notre longue bibliographie a apporté dans l'étude de la question sa contribution personnelle et intéressante.

Mais l'origine même de l'inflammation ou de l'hyperplasie lymphoïde qui va déterminer la sclérose reste toujours obscure. Chaque auteur a donné un point de départ différent à ce syndrome; cette diversité d'opinions nous paraît indiquer que la cause n'est pas unique et de fait nous savons que dans l'organisme l'inflammation est sous la dépendance de facteurs extrêmement variés. Il est donc probable que chaque théorie renferme une part de

vérité et que toute cause inflammatoire, infectieuse ou toxique est susceptible d'entraîner les modifications anatomo-pathologiques dont nous avons parlé.



PRONOSTIC

Le pronostic de cette affection est bénin.

Les tuméfactions augmentent progressivement, lentement, puis une fois arrivées à leur période d'état, restent stationnaires. La régression spontanée, observée par Meller, est rare.

Cette bénignité dans l'évolution est précisément un caractère essentiel de l'affection et la différencie d'une lymphomatose.

Les malades viennent consulter le médecin à cause de leur visage si bizarrement déformé et parfois aussi à cause de la gêne fonctionnelle résultant du volume des tumeurs : gêne de la mastication, gêne de la vision. Quelquefois aussi, c'est la suppression des sécrétions lacrymales et salivaires, suppression très gênante et fort pénible qui incite les malades à voir un médecin.

Les cas de mort que l'on a observés sont dus non à cette affection, mais à une lymphadémie. Ou bien la mort est le fait d'une maladie intercurrente.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Georges PORTMANN, *Journal de Médecine de Bordeaux*,
10 août 1920).

Mlle X... (1), âgée de dix-neuf ans, se présente à la clinique oto-rhino-laryngologique de la Faculté de Bordeaux le 20 février 1920, parce qu'elle n'a jamais de salive, ni de larmes.

A l'âge de dix ans, cette jeune fille aurait eu une poussée fluxionnaire au niveau des deux régions parotidiennes avec fièvre et symptômes généraux assez accentués. Au bout de quelques jours tout serait rentré dans l'ordre, mais elle aurait par la suite été atteinte de poussées analogues beaucoup moins intenses (trois ou quatre fois par an, dit-elle) jusqu'à l'âge de quatorze ans où se serait produite une crise aussi violente que la première et avec des symptômes généraux aussi marqués. A cette époque, un médecin lui aurait prescrit un médicament par voie buccale, dont l'absorption pendant un mois provoqua une stomatite aiguë avec chute de toutes les dents dans l'espace de quelques jours.

Depuis ce moment, les régions parotidiennes sont restées volumineuses, la droite étant beaucoup plus tuméfiée que la gauche.

Dès le début de l'affection, la malade a éprouvé des symptômes fonctionnels très prononcés : sécheresse intense de la bouche la forçant à boire continuellement en mangeant et absence de larmes de plus en plus marquée.

(1) La malade a été présentée à la Société de Médecine de Bordeaux, le 27 février 1920.

Examen.

Régions parotidiennes. — A droite, on constate une tuméfaction s'étendant sur une largeur de quatre travers de doigt, de l'arcade zygomatique à l'angle maxillaire. On note l'existence de taches rosées sur la peau, apparues à la suite d'une poussée d'eczéma d'une durée de quinze jours, en décembre 1918. A la palpation, cette tuméfaction est assez régulièrement limitée, non douloureuse : les téguments glissent sur elle avec facilité; un peu adhérente au plan profond, elle est d'une consistance dure et ne présente pas de lobulation. Pas de déformation du conduit auditif.

A gauche il existe une tumeur analogue mais plus petite, peu visible à l'inspection, très nette à la palpation, elle est de consistance dure; rien à signaler dans le conduit auditif de ce côté.

Jamais de douleurs spontanées, ni à droite ni à gauche.

Cavité buccale. — La muqueuse est rose, décolorée par places, vernissée, absolument sèche, aucune ulcération. Les amygdales très petites sont comme rétractées entre les piliers. Les caractères de la muqueuse se retrouvent sur la langue qui est sèche et peu colorée. La malade ne présente plus aucune dent; la muqueuse est parfaitement nette au niveau des deux rebords alvéolaires.

La palpation du plancher de la bouche ne permet pas de sentir les glandes sublinguales; les glandes sous-maxillaires sont petites et indurées.

Pas de douleurs, ni spontanées, ni provoquées.

Symptômes fonctionnels buccaux très marqués. La malade ne peut former son bol alimentaire sans absorber une grande quantité d'eau, ce qui lui rend la déglutition désagréable.

Une pression exercée sur les parotides ne provoque pas d'expulsion salivaire au niveau du canal de Sténon. Du sel ou des amers placés sur la langue ne donnent lieu, d'autre part, à aucune sécrétion.

Glandes lacrymales. — Sécheresse des paupières qui présentent un peu de blépharite, mais pas de tuméfaction. La malade dit n'avoir jamais de larmes. Pas de troubles oculaires.

Rien à noter du côté du nez.

Corps thyroïde normal. Rien à signaler aux autres organes.

Bon état général. Troubles digestifs peu marqués se manifestant par quelques crises diarrhéiques.

Règles normales, mais s'accompagnant fréquemment de poussées fluxionnaires du côté des parotides.

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Traitement.

Injectons hypodermiques de nitrate de pilocarpine à la dose de un centigramme par vingt-quatre heures dans le but de provoquer une excitation fonctionnelle glandulaire et injection quotidienne sous-cutanée de sclérollysine.

La malade qui devait revenir pour essayer un traitement radiothérapique n'a pas été revue.

OBSERVATION II

(Georges PORTMANN, *Journal de Médecine de Bordeaux*,
(10 août. 1920).

Mme X..., cinquante-huit ans, vient consulter le 26 avril 1920 pour sécheresse de la bouche et des fosses nasales.

Examen.

Régions parotidiennes. — On constate une tuméfaction bilatérale au niveau des régions parotidiennes. La palpation donne une sensation de dureté presque ligneuse. Pas de douleur à la pression. La peau est mobile sur les plans profonds.

Pas d'adénopathie cervicale. Corps thyroïde normal.

Glandes lacrymales. — Les paupières ne présentent aucune tuméfaction, leur bord libre paraît un peu enflammé.

Cavité buccale. — La muqueuse buccale est sèche et vernissée. La pression sur les parotides ne fait sourdre aucune sécrétion au niveau de l'orifice des canaux de Sténon. Les glandes sublinguales et sous-maxillaires sont très atrophiées : il est impossible de les sentir par la palpation bi-digitale, un doigt dans la bouche et un doigt à l'extérieur; de plus, sécheresse absolue de la muqueuse du plancher au niveau des orifices des canaux de Wharton et de Rivinus.

Fosses nasales. — La pituitaire, de coloration rosée, est sèche et vernissée comme la muqueuse buccale. Pas de modification de cali-

bre des fosses nasales. Aucune trace de sécrétion de quelque nature que ce soit.

Symptômes fonctionnels. — La malade n'éprouve pas de douleurs, mais se plaint de troubles variés; sécheresse pénible au niveau des paupières, jamais de larmes; sécheresse des fosses nasales, ne mouche jamais; sécheresse de la bouche, apportant une gêne considérable dans la déglutition et nécessitant l'absorption de liquide pour former le bol alimentaire et le déglutir.

Troubles digestifs peu marqués.

Rien à signaler aux autres appareils.

La malade se plaint d'être dans cet état depuis plusieurs mois, sans qu'elle puisse préciser la date d'apparition de l'affection, qui s'est installée d'une façon tout à fait insidieuse. Elle ne donne aucun renseignement digne d'être noté sur ses antécédents personnels et héréditaires.

Traitement.

On prescrit quelques injections de nitrate de pilocarpine à la dose de un centigramme par vingt-quatre heures pour juger de l'état fonctionnel de ses appareils glandulaires, mais la malade n'a pas été revue.

OBSERVATION III (Georges PORTMANN)

Mme G..., 52 ans, vient consulter le 20 avril 1921, pour des difficultés à la déglutition.

Le début de l'affection remonte, dit-elle, à trois ou quatre ans. C'est à ce moment qu'elle aurait commencé à éprouver de la sécheresse buccale et une certaine gêne pour former le bol alimentaire et le déglutir. Jamais elle n'a présenté de douleurs ni de manifestations aiguës.

Examen externe. — Il existe une tuméfaction bilatérale surtout marquée à droite au niveau des régions parotidiennes; pas de modification de couleur de la peau. A la palpation, cette tuméfaction est dure en tous ses points, assez régulière, mais adhérente aux plans superficiels. L'examen n'est pas douloureux.

Pas d'adénopathie cervicale; corps thyroïde normal. Rien à noter dans les autres régions de la face et du cou.

Cavité buccale. — La muqueuse buccale est sèche et vernissée. Elle ne présente aucune modification de couleur ou de surface. Pas d'ulcérations. La pression sur les parotides ne fait sourdre aucune sécrétion au niveau de l'orifice du canal de Sténon. La région du plancher de la bouche est aussi complètement sèche, même au niveau de l'ouverture des canaux de Wharton et de Rivinus. La palpation ne permet pas de sentir les glandes sous-maxillaires et sublinguales.

Rien à noter au niveau des fosses nasales, ni au niveau des glandes lacrymales.

Les symptômes fonctionnels se résument dans la difficulté à la déglutition due à la sécheresse buccale, sécheresse obligeant même la malade à prendre un peu d'eau dans sa bouche pour pouvoir former le bol alimentaire et l'avaler.

Rien à noter comme antécédents personnels ou héréditaires.

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

En présence de ces symptômes : tuméfaction ligneuse des parotides, atrophie des sublinguales et des sous-maxillaires, on porte le diagnostic de sclérose des glandes salivaires.

Dans le but de s'assurer si les éléments nobles des glandes ne sont pas complètement détruits, on institue un traitement à la pilocarpine sous la forme d'injections quotidiennes sous-cutanées de nitrate de pilocarpine en commençant à la dose de $\frac{1}{4}$ de centigramme pour aller jusqu'à 1 centigr. $\frac{1}{2}$.

Ce traitement n'amène aucune sécrétion du côté des glandes salivaires.

On institue alors un *traitement radiothérapique* pour essayer d'agir sur la tuméfaction parotidienne qui alarmait la malade.

Après trois séances de radiothérapie la tuméfaction parotidienne a considérablement diminuée, mais la sécrétion salivaire n'est pas revenue.

Depuis, la malade revue à plusieurs reprises, est toujours dans le même état.

OBSERVATION IV

(PÈNE et LAMARQUE, *Archives d'Electricité médicale et de Physiothérapie*, février 1922).

Mme L..., 67 ans.

Pas d'antécédents héréditaires ou collatéraux. Comme seule ma-

ladie à signaler, une gastrite longue et rebelle. Il y a treize ans, première atteinte de parotidite aiguë avec fièvre, frissons, etc.; durée : un mois. Puis, dans la suite, quatre autres crises identiques de durée entre un et trois mois.

Histoire de la maladie.

Le 6 janvier 1921, M. le Docteur Pène, appelé auprès de la malade, constate :

1° L'absence de fièvre;

2° Un état général très bon;

3° Une tumeur de la grosseur d'une mandarine au niveau de la branche montante du maxillaire gauche. Cette tumeur, dure et mobile, n'adhère ni aux plans superficiels ni aux plans profonds. La peau, tendue de ce côté, est plissée à droite; aucun changement dans la couleur des téguments.

Le 15 janvier, la tumeur a légèrement diminué à gauche, mais une tumeur symétrique est apparue à droite.

La guérison, c'est-à-dire l'effacement de ces deux tumeurs, survient vers le mois de mars.

Pendant tout le temps qui précède, en pressant sur la tumeur, on voyait sourdre du pus à l'orifice du canal de Sténon.

Au mois de février, des petits abcès apparus en arrière du maxillaire inférieur sont incisés et laissèrent sortir un pus bien lié dont l'examen au microscope ne laisse voir que quelques diplocoques. Le fait capital de toute cette histoire réside dans le fait que la malade a, depuis treize ans environ, un arrêt complet de la sécrétion salivaire; c'est d'ailleurs la gêne que lui cause ce manque de salive qui préoccupe la patiente bien plus que la douleur.

La bouche, maintenue en bon état par des lavages antiseptiques, ne contient ni dent gâtées, ni racines suspectes. Les gencives sont fermes et saines. Mais il existe une atrophie des glandes sous-maxillaires et sublinguales; on ne voit aucune salive sous la langue.

Les appareils cardio-vasculaires, pulmonaires, digestifs, urinaux, sont normaux.

Il est ici un fait curieux à signaler en passant : la malade, avant sa première crise, souffrait de troubles gastriques assez violents; « un médecin lui aurait dit qu'elle avait une gastrite »; or, du jour où la sécrétion salivaire a cessé, c'est-à-dire il y a treize ans,

les phénomènes gastriques (douleurs et troubles digestifs) ont disparu. A quoi faut-il rattacher ce fait ? Il serait intéressant de l'éclaircir, mais ce n'est pas sur celui-ci que nous nous arrêtons ici, nous avons simplement voulu le signaler.

La malade est amenée à la consultation de M. le Professeur Bergonié au moment où la tuméfaction parotidienne a disparu et lorsqu'il est impossible de faire sortir du pus de sa glande. Mais à ce moment, l'absence de sécrétion salivaire persiste et dure depuis treize ans.

Examen.

La malade présente une bouche tellement sèche qu'elle est obligée de l'humecter avec de l'eau pour parler plus facilement. Il y a une induration des tissus derrière le maxillaire et, au-dessus de cette induration, la peau est plissée comme s'il s'était produit un vide au-dessous d'elle. Aucune salive ne s'écoule par le canal de Sténon.

La palpation permet de se rendre compte de l'atrophie des glandes sous-maxillaires et sublinguales.

Traitement.

La malade est soumise à un traitement électrothérapique consistant en l'application de courant galvanique rythmé et inversé, un pôle placé de chaque côté de la tête, au niveau des parotides; l'intensité étant réglée d'après la sensibilité de la malade. Au bout d'une série de vingt séances quotidiennes, la malade éprouve un mieux réel, car il semble que la sécrétion s'établisse et, de fait, après dix nouvelles séances identiques, la malade salive avec abondance, surabondance même.

Il suffit de lui faire ouvrir la bouche pour voir le liquide sortir par l'orifice du canal. Tout traitement étant arrêté, nous avons revu la malade tous les mois depuis six mois environ et son état persiste. Il nous est donc permis de conclure à la guérison.

Conclusion.

Voici donc, en résumé, un cas intéressant d'arrêt de la salivation dû à une atrophie des glandes salivaires par suite d'inflammation aiguë de ces glandes. Atrophie déjà vieille de treize ans, c'est-à-dire avec un processus de sclérose très avancé et guérie cependant par l'électricité.

TRAITEMENT

Malgré la bénignité de l'affection, la tuméfaction symétrique des glandes lacrymales et salivaires demande à être traitée. En effet cette tuméfaction est gênante, et tout en respectant l'état général, occasionne parfois des troubles fonctionnels.

v. Mikulicz traita son malade au moyen d'injections de pilocarpine, pensant par ce moyen exciter les sécrétions glandulaires et arriver ainsi à faire r tro der le volume des glandes. Il fit une série de dix-huit injections sans aucun succès; il se décida alors à les extirper.

Haltenhoff en 1889 traita sa petite malade au moyen d'un sirop d'iode de fer et d'iode de potassium : quinze jours après, il notait une diminution très notable des glandes; un an après, elles avaient complètement disparu.

Fuchs en 1891, fit prendre de la liqueur de Fowler et les tuméfactions diminuèrent de volume.

Depuis Haltenhoff et Fuchs, l'arsenic sous forme d'arséniate de soude, de liqueur de Fowler, d'atoxyl, l'iode de potassium et l'iode de sodium à la dose moyenne de trois grammes par jour, le massage ont été employés avec de bons résultats en général. Il y a eu aussi des insuccès. L'arsenic n'a donné aucun résultat à Tietze, Ranzi, Sch enborn et Beck; de même Ranzi, Abadie, Igersheimer et Pollot ont éprouvé des insuccès avec l'iode.

Debierre obtient la rétrocession des tuméfactions au moyen de frictions à la lanoline hydrargyris e et de l'ingestion d'iode de potassium par doses progressives de deux à huit grammes par jour.

Romme préconise des frictions mercurielles associées à l'ingestion d'iodure de sodium (trois grammes par jour).

Le mercure a été employé avec succès par Külbs, Sneguireff, Theodoresco, Vennin et Worms, Osler, de Massary et Tockmann. Ces derniers y ont associé le novarsénobenzol.

Sicard et Leblanc voulant remédier chez un malade à une sécheresse de la bouche et du pharynx, firent des injections de pilocarpine, malheureusement sans résultat.

Plusieurs auteurs ont essayé l'opothérapie. Gougerot donna à sa malade un traitement opothérapique ovarien (orcéine) et des albumines iodées (iodomaisines); il vit les insuffisances ovaro-thyro-surrénales disparaître et aussi la guérison de la maladie de Mikulicz s'affirmer.

L'opothérapie thyroïdienne n'a donné aucun résultat à de Jong et Joseph et à Berthon.

Georges Portmann a fait à une de ses malades des injections de sclérollysine, mais sans résultat.

Il semble que l'on doive faire une large part dans le traitement à l'application de rayons X. Ranzi, chez une jeune fille, a pu faire disparaître en six séances de sept minutes, des tumeurs localisées aux parotides, alors que les médicaments avaient échoué. Pfeiffer, chez un petit garçon de dix ans, constate huit mois après le début de la radiothérapie, la régression complète des tumeurs lacrymales et salivaires. Il peut y avoir récurrence; elle survint dans un cas observé par Feittig après un répit d'assez longue durée.

Aubineau, en 1911, traita par la radio et la radiumthérapie une fillette atteinte d'hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires; il eut un succès remarquable qui a fait l'objet d'une communication au Congrès de Physiothérapie (avril 1912) :

Les 3, 16 juin, le 27 juillet et le 31 août, les régions parotidiennes ont été soumises aux rayons X (rayons durs donnant 7 à 8 Benoist et filtrés avec 5/10 d'aluminium).

Les 3 et 16 juin, le 31 août, les glandes lacrymales ont été traitées par des applications de radium d'une durée d'une heure

et demie (appareil de radium à sel collé sur métal; activité, 500,000).

Dès le 7 juillet l'amélioration était manifeste; les glandes lacrymales et salivaires avaient diminué de moitié; le 24 septembre, on suspend le traitement; la fillette est guérie.

Georges Portmann, chez trois malades qu'il a eu l'occasion d'examiner, a employé des injections de pilocarpine comme moyen de diagnostic afin de savoir si les éléments nobles de la glande n'étaient pas complètement détruits et s'ils étaient encore capables de fonctionner au moins partiellement. Chez ses trois malades les injections de nitrate de pilocarpine qui furent faites à la dose de un centigramme par vingt-quatre heures ne provoquèrent aucune réaction. Cet auteur attribue, en effet, une grande importance au fait de se rendre compte de l'état des éléments glandulaires, de façon à pouvoir porter un pronostic sur l'évolution de l'affection et d'entreprendre un traitement avec quelques chances de succès. Dans un cas, il employa la radiothérapie sur des tuméfactions parotidiennes; celles-ci diminuèrent considérablement de volume, mais la sécheresse buccale qui était le symptôme le plus pénible pour la malade ne fut pas modifié.

M. le Professeur Bergonié soumit la malade de Pène et Lamarque (atrophie de toutes les glandes salivaires avec suppression de leurs sécrétions) à un traitement électrothérapique consistant en l'application de courant galvanique rythmé et inversé, un pôle étant placé de chaque côté de la tête, au niveau des parotides; l'intensité étant réglée d'après la sensibilité du malade. Au bout d'une vingtaine de séances quotidiennes, la sécrétion commença à s'établir; après une nouvelle série de dix séances, la sécrétion redevint normale.

Enfin, lorsque tous les traitements divers ont échoué, certains auteurs ont préconisé l'ablation chirurgicale. Nous pensons qu'une intervention ne doit être pratiquée que dans des cas précis, c'est-à-dire, lorsque la tuméfaction entraîne une gêne fonctionnelle considérable et lorsqu'elle siège dans une région où l'ablation est possible, sans inconvénients graves (paralysie faciale consécutive à l'ablation des parotides). Ajoutons que, dans un cas, Baas,

après avoir excisé quelques glandes, soumit son malade à la médication arsénicale et obtint la rétrocession des glandes lacrymales et des autres glandes salivaires.



CONCLUSIONS

1° Les glandes de la face peuvent être le siège de lésions se manifestant par un ensemble de symptômes caractérisés par le terme de *Syndrome de sclérose des glandes de la face*.

2° Ce syndrome est constitué par des signes cliniques : hypertrophie ou atrophie des glandes lacrymales, salivaires ou nasales; intégrité de la formule sanguine et des ganglions; troubles fonctionnels plus ou moins marqués; évolution chronique, mais avec parfois des poussées aiguës ou subaiguës.

Et par des lésions histologiques : A la période de début, hyperplasie lymphoïde ou lésions inflammatoires; à la période d'état, développement anormal du tissu conjonctif : sclérose affectant le type hypertrophique ou atrophique.

3° La variabilité de localisation des lésions donne lieu à des types cliniques très différents dont l'un d'eux est la maladie de Mikulicz.

3° La diversité d'origines indiquée par les différents auteurs montre que la cause de l'affection n'est pas unique et nous pensons que toute inflammation, infection, intoxication, peut être susceptible de provoquer ce syndrome.

5° Le pronostic est bénin. Cependant l'affection nécessite un traitement à cause des troubles fonctionnels qu'elle peut occasionner.

6° Les très nombreux traitements tant médicaux que chirurgicaux qui ont été employés ont donné des résultats très inconsistants et souvent des insuccès.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président :

D^r MOURE.

VU :

Le Doyen,

D^r C. SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 7 avril 1922.

Le Recteur de l'Académie,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

FALLOT.

BIBLIOGRAPHIE

- ABADIE. — Tumeurs rares symétriques des paupières. *Arch. d'ophthalmologie*, 1880, t. I, p. 432.
- ADLER. — K. K. Gesellschaft der Aerzte in Wien. Séance du 17 mai 1889 et in-*Wiener Klin. Wochenschrift*, 23 mai 1889, p. 442.
- APERT. — Iconographie de la Salpêtrière, 1904, p. 173.
- ARNOLD et BECKER. — Doppelseitiges symmetrisch gelegenes Lymphadenom der Orbita. *Graefes Arch. f. Ophtal.*, 1872, t. XVIII, p. 2.
- AUBINEAU (E.). — Un cas de « maladie de Mikulicz ». *Annales d'oculistique*, 1912, p. 422.
- AXENFELD. — Zur Lymphombildung in der Orbita. *Arch. f. Ophtal.*, 1892, p. 102.
- Bemerkungen zur Anatomie der Orbita. *Berliner Klin. Wochenschrift*, 1894, p. 42.
- BAAS. — Ein Fall von symmetrischen Geschwülsten der Tränenrüsen, der Lider, von Mund — Schleimhaut (Auch. Kehlkopf) Drüsen *Zeitschr. f. Augenheilk.*, 1903, t. X, p. 3.
- BERTHON. — Contribution à l'étude du syndrome de Mikulicz. Thèse de Paris, 1911.
- V. BRUNN. — Die Symmetrische Schwellung der Tränen — und Mundspeicheldrüsen. *Bruns Beiträge*, 1905.
- CHEINISSE. — La maladie de Mikulicz. In-*Semaine Médicale*, 1905, p. 37.

- COMBY. — Hypertrophie simple des glandes parotides observée chez plusieurs saturnins. *France Médicale*, 1882.
- CUTLER (C.-W.). — Symmetrical enlargement of parotid and lacrimals glands : nodular iritis. *Med. News*, 17 décembre 1904.
- DEBIERRE. — Un cas de tuméfaction symétrique des glandes lacrymales et parotidiennes. *Revue Générale d'Ophtalmologie*, octobre 1893.
- DELENS. — Observ. de tumeurs lymphadéniques des deux orbites. *Arch. d'Ophtalmologie*, 1886.
- DUBREUIL (Georges). — Leçons sur les cellules conjonctives et leurs aptitudes réactionnelles. Bordeaux, 1922.
- DUNN. — A case of bilateral slow painless hypertrophy of the lacrymal, parotid, submaxillary and sublingual glands with marked general symptoms. *Arch. of ophtalm.*, 1907.
- VAN DUYSE. — Contribution à l'étude des tumeurs symétriques lymphomateuses pseudoleucémiques des glandes lacrymales et salivaires. *Archives d'Ophtalmologie*, décembre 1905.
- FITTIG. — Mit Röntgenstrahlen erfolgreich behandelter Fall von symmetrischer Erkrankung der Parotis. Mikulicz'scher Krankheit. *Allgem. med. Zentralztg.*, 1904.
- FLEISCHER. — Über die Beziehungen der Mikulicz'schen Krankheit zur Tuberkulose und Pseudolenkämie. *Klin. Monatsblätter f. Augenheilk.*, 1910.
- FRENKEL (H.). — Sur le syndrome de Mikulicz à l'état physiologique. *Province Médicale*, 7 novembre 1908; *Archives Médicales de Toulouse*, 1909; *Bulletin de la Société Médicale des hôpitaux de Paris*, 22 novembre 1912.
- FROST (W.-A.). — Chronic enlargement of both lacrymal glands. *Transact. of the Soc. of the United Kingdom*; 1886-87.
- FUCHS. — Gleichzeitige Erkrankung der Tränendrüsen und der Parotidien. *Beiträge z. Augenheilk.* 1891 et *Semaine Médicale*.
- GALEZOWSKI. — Inflammation des deux glandes lacrymales. *Recueil d'Ophtalmologie*, juillet 1886.

- GALLASCH. — Ein seltener Befund bei Leukämie im Kindesalter. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1874.
- GORDON NORRIS. — Cité par Debierre. *Revue générale d'Ophtalmologie*, 1893.
- GOUGEROT. — Syndrome pluriglandulaire et syndrome de Mikulicz. *Paris Médical*, 24 juin 1911.
- GOUGET. — Forme incomplète de la maladie de Mikulicz. *Bulletin de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 17 juin 1910.
- L'évolution des idées modernes sur la maladie de Mikulicz. *Presse Médicale*, 1913, p. 558.
- GUTMANN. — Mikulicz'sche Krankheit in ihrer Beziehung zur Lues. *Berliner Klin. Wochenschr.*, 1907.
- HAAS et JOSEPH. — Soc. d'Ophtalmologie de Paris, janvier 1908.
- HAECKEL. — Beitrag zur Kenntnis der symmetrischen Erkrankung der Tränen — und Mundspeicheldrüsen. *Arch. f. Klin. Chirurg.*, 1903.
- HALTENHOFF. — Hyperplasie lymphatique des glandes lacrymales et salivaires. *Annales d'oculistique*, 1889, p. 110.
- V. HASE. — Der Mikulicz'sche Symptomenkomplex. Thèse de Leipzig, 1912.
- HIRSCH. — Ein weiterer Beitrag zur Lehre von der symmetrischen Erkrankung der Tränen — und Mundspeicheldrüsen. *Mitt. aus den Grenzgeb. der Mediz. und Chir.*, 1898.
- IGERSHEIMER (J.) et W. POLLOT. — Über die Beziehungen der Mikulicz'schen Krankheit zur Tuberculose und über den Infektionsweg bei der tuberculösen Erkrankung der Tränendrüsen. *Arch. f. Ophtalm.* 1910 et *Annales d'Oculistique*, 1912.
- JACOBÆUS. — Über Mikulicz's Symptomenkomplex. *Mitt. aus der Augenklinik in Stockholm*, 1909.
- JAYLE. — *Presse Médicale*, 1894.
- JENCKEL. — Mikulicz'sche Krankheit. *Münchener Med. Wochenschr.* 1911 et 1912.
- DE JONG et H. JOSEPH. — Un cas fruste de syndrome de Mikulicz chez un infantile. *Bull. de la Société méd. des hôpitaux de Paris*, 1908, p. 140 et p. 703.

- KRAILSHEIMER. — Über die Mikuliczsche Krankheit mit Demonstration eines Falles. *Klin. Monatsblätter f. Augenheilk.*, 1907.
- KUMMEL. — Weitere Beiträge zur Lehre der symmetrischen Erkrankung der Tränen — und Mundspeicheldrüsen. *Mitt. aus den Grenzg. der Med. und Chirurg.*, 1897.
- KULBS. — Demonstration erkrankter Drüsen eines typischen Falles von Mikuliczscher Krankheit. *Münchener med. Wochenschr.*, 1907.
- Über Mikuliczsche Krankheit. *Mitt. aus der Grenzg. der Med. und Chirurg.*, 1908.
- LAGRANGE. — *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1900, p. 50.
- DE LAPERSONNÉ. — Tuberculose probable des glandes lacrymales. *Arch. d'Ophtalmol.*, 1892.
- Dacryoadénite syphil. *Arch. d'Ophtalmol.*, 1902.
- LEBER. — Über einen seltenen Fall von Leukämie mit grossen leukämischen Tumoren an allen vier Augenlidern und mit doppelseitigem Exophthalmus. *Arch. f. Ophtalmologie*, 1878.
- LEMIERRE. — *Presse Médicale*, 5 juin 1919, p. 302.
- LÉRI et GUTMANN. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1912.
- LÉVI (L.) et H. DE ROTHSCHILD. — Etudes sur la physio-pathologie du corps thyroïde, 1re série.
- MARCUSE. — Ein Fall von Mikuliczscher Krankheit (symmetrischer Anschwellung der Tränen — und Mundspeicheldrüsen. *Berliner Klin. Wochenschr.*, 1904.
- DE MASSARY et L. TOCKMANN. — Maladie de Mikulicz à début rapide, simulant les oreillons, chez un syphilitique. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 21 juin 1918.
- MELLER. — Über die Beziehungen der Mikuliczschen Erkrankung zu den lymphomatösen und chronisch entzündlichen Prozessen. *Klin. Monatsblätter f. Augenheilk.*, 1906.
- VON MIKULICZ. — Verein für wissenschaft. Heilkunde zu Königsberg, 23 janvier 1888, in-Berlin. *Klin. Wochenschr.*, 10 septembre 1888, p. 759.
- Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der

- Tränen — und Mundspeicheldrüsen. *Beiträge zur Chirurgie Festchr. F. Billroth*. Stuttgart, 1892.
- MOSCOVICI. — Syndrome de Mikulicz d'origine syphilitique. Thèse de Paris, 1919.
- NAPP. — Ein Fall von Mikuliczscher Krankheit. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1907.
- Über die Beziehungen der Mikuliczschen Erkrankung zur Tuberkulose. *Zeitsch. f. Augenheilk.*, 1909.
- PÈNE et LAMARQUE. — Atrophie des glandes salivaires avec arrêt de la sécrétion, traitée et guérie par l'électrothérapie. *Archives d'électricité médicale et de physiothérapie*, février 1922.
- PFEIFFER. — Radiothérapie, maladie de Mikulicz. *Semaine médicale*, 1906, p. 340.
- PLITT. — Über Tuberkulose der Tränendrüsen. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.*, 1905.
- PORTMANN (Georges). — Syndrome de sclérose des glandes de la face. *Journal de médecine de Bordeaux*, 10 août 1920.
- POWER (H.). — Hypertrophy of right lacrymal glands; left removed for same condition. *Transac. of the Ophtalm. Soc. of the United Kingdom*, 1886-1887, t. VII, p. 107.
- QUINCKE. — Mikuliczsche Krankheit. *Münchener Med. Wochenschr.* 1906.
- RANZI. — Société de médecine de Vienne, 1905, et *Presse Médicale*, 1905.
- RENONCHAMPS. — *Semaine Médicale*, 1906, p. 49.
- REYMOND. — Linfomi voluminosi delle due orbite ed al davanti delle due orecchi, un degenerazione amiloidea dei soli elementi linfoidi. *Annal. di ophtalmol.*, 1883, p. 337.
- ROMME. — La maladie de Mikulicz. *Presse Médicale*, 25 avril 1908.
- SAUSSOL. — Des diverses formes cliniques de la maladie de Mikulicz. Thèse de Paris, 1910.
- SHOEMAKER. — A case of bilateral enlargement of the lacrymal gland. *Annals of ophtalm.*, 1904.
- SCHOENBORN et BECK. — Speicheldrüsenerkrankung und Myopathie. *Mitt. a. d. Grenzgeb.*, 1910.

- SEJOURNET. — Sur l'hypertrophie chronique et simultanée des glandes lacrymales et salivaires (maladie de Mikulicz. *Revue de Chirurgie*, 1910.
- SENATOR. — 6 jähr. Mädchen mit Chlorom, Mikuliczscher Krankheit und lymphatischer Leukämie. *Münchener med. Wochenschr.*, 1907.
- Société de médecine de Berlin. *Comptes rendus*, 17 juillet 1907.
- SICARD et LEBLANC. — Syndrome de Mikulicz (forme incomplète) avec absence de sécrétion salivaire. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 28 juin 1912.
- SNEGUIREFF. — Contribution à l'étude des inflammations aiguës et bilatérales des glandes lacrymales et salivaires. *Wiestnik ophtalm.*, 1903.
- Uber doppelseitige gleichzeitige Erkrankung der Tränen — und Speicheldrüsen. *Klin. Monatsblätter f. Augenheilk.*, 1906.
- SNELL. — Simultaneous and symmetrical tumours of the lacrymal and parotid glands. *Lancet*, 1er juillet 1893.
- SOUQUES et CHÉNÉ. — Formes atypiques de la maladie de Mikulicz. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 26 février 1909.
- TACKE (R.). — Contribution à l'étiologie de la maladie de Mikulicz. *Annales d'Oculistique*, février 1912.
- THEODORESCO. — Maladie de Mikulicz et syphilis. *Annales des maladies vénér.*, Paris, 1914, t. IX, p. 801 et 891.
- TIETZE. — Ein Beitrag zur Lehre von der symmetrischen Erkrankung der Tränen — und Mundspeicheldrüsen. *Beitrag zur Klin. Chirurg.*, 1896.
- TONDEUR. . . Contribution à l'étude des tumeurs de la glande lacrymale. Thèse de Lyon, 1894.
- VENNIN et WORMS. — Hypertrophie symétrique des glandes salivaires et lacrymales (maladie de Mikulicz) d'origine syphilitique. *Soc. méd. milit. franç.*, 2 juillet 1914, p. 468.

WALLENFANG. — Beitrag zur Lehre von der symmetrischen Erkrankung der Tränen — und Mundspeicheldrüsen. *Wirch. Arch.* 1904. Cité par van Duyse, *Arch. d'Ophthalm.*, 1905.

DE WECKER et MASSELON. — Tumeurs symétriques des glandes lacrymales palpébrales et des parotides. *Archives d'Ophthalmologie*, 1892.

ZIRM. — Ein Fall von gleichzeitiger chronischer Tränendrüsen — und Parotidenschwellung, vorübergehende Heilung durch interkurierendes Erysipel. *Beitr. zur Augenheilk.*, 1891.

— K. K. Gesellschaft der Aertze in Wien, séance du 18 décembre 1891.



